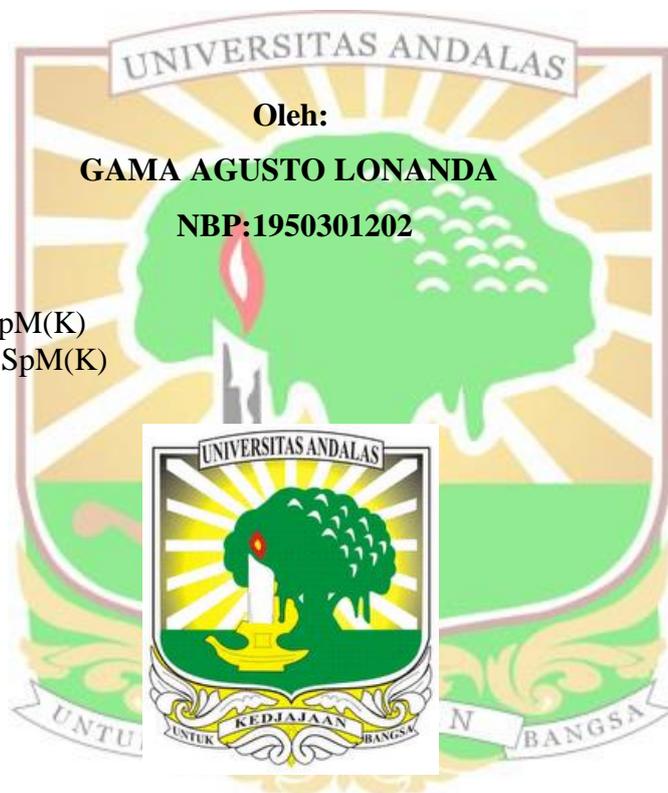


**PERUBAHAN KETEBALAN *RETINAL GANGLION CELL* DAN
RETINAL NERVE FIBER LAYER PADA ANAK DENGAN DIABETES
MELITUS TIPE 1 DI RSUP DR. M DJAMIL PADANG**

TESIS

**Diajukan sebagai pemenuhan syarat untuk mendapatkan gelar
Dokter Spesialis Mata**



Oleh:

GAMA AGUSTO LONANDA

NBP:1950301202

Pembimbing:

Dr. dr. Kemala Sayuti, SpM(K)

Dr. dr. Havriza Vitresia, SpM(K)

**PROGRAM STUDI OPHTHALMOLOGY PROGRAM SPESALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024**

**PERUBAHAN KETEBALAN *RETINAL GANGLION CELL* DAN
RETINAL NERVE FIBER LAYER PADA ANAK DENGAN DIABETES
MELITUS TIPE 1 DI RSUP DR. M DJAMIL PADANG**

TESIS

Diajukan sebagai pemenuhan syarat untuk mendapatkan gelar
Dokter Spesialis Mata

Oleh:

GAMA AGUSTO LONANDA

NBP:1950301202

Disetujui oleh:

Pembimbing I

Dr.dr. Kemala Sayuti, SpM(K)

NIP.195903091984032007

Pembimbing II

Dr. dr. Hayriza Vitresia, SpM(K)

NIP. 197304272002122003

TESIS

Judul Penelitian : **PERUBAHAN KETEBALAN RETINAL GANGLION
CELL DAN RETINAL NERVE FIBER LAYER PADA
ANAK DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 1 DI
RSUP DR. M DJAMIL PADANG**

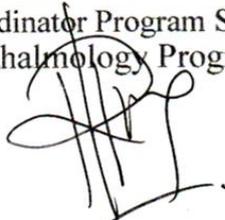
Cabang Ilmu : Ophthalmology

Data Peserta PPDS

Nama Lengkap : dr. Gama Augusto Lonanda
Nomor Buku Pokok : 1950301202
Tanggal Lahir : 4 Agustus 1994
Tanggal Masuk PPDS FK UNAND : Januari 2020
Nama Pembimbing Akademik : dr. Andrini Ariesti, SpM(K)
Jenis Penelitian : Analitik Observasional

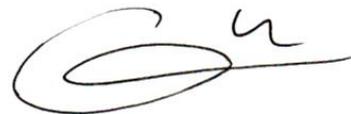
Padang, 21 Maret 2024

Diketahui Oleh:
Koordinator Program Studi
Ophthalmology Program Spesialis



dr. Andrini Ariesti, SpM(K)
NIP.196704012009122001

Peserta PPDS



dr. Gama Augusto Lonanda
NBP. 1950301202



SURAT PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

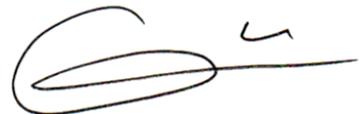
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Gama Augusto Lonanda
NIM : 1950301202
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Program Studi Ophthalmology Program Spesialis

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Jika dikemudian hari terbukti merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibuat oleh orang lain secara keseluruhan atau sebagian besar, maka tesis ini dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum

Padang, 21 Maret 2024

Yang Menyatakan



dr. Gama Augusto Lonanda

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Bismillahirrahmanirrahiim

Sujud syukur dipersembahkan kepada-Mu ya Allah, Tuhan Yang Maha Agung dan Maha Kuasa, atas takdir-Mu penulis bisa menjadi pribadi yang berpikir, berilmu, beriman dan bersabar. Atas rahmat dan karunia-Mu juga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tugas akhir yang berjudul:

**PERUBAHAN KETEBALAN RETINAL GANGLION CELL DAN
RETINAL NERVE FIBER LAYER PADA ANAK DENGAN DIABETES
MELITUS TIPE 1 DI RSUP DR. M DJAMIL PADANG**

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan ucapan terimakasih yang setulus-tulusnya kepada :

1. dr. Andrini Ariesti, SpM(K) selaku Koordinator Program Studi (KPS) Ophthalmology Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dan selaku penguji tesis saya, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan dan memberikan ilmu, bantuan serta persiapan, pelaksanaan penelitian hingga terselesaikannya penyusunan tugas akhir ini.
2. Dr. dr. Hendriati SpM(K) selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dan selaku penguji tesis saya, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan dan memberikan ilmu, bantuan serta persiapan, pelaksanaan penelitian hingga terselesaikannya penyusunan tugas akhir ini.

3. dr. Weni Helvinda, SpM (K) selaku Sekretaris Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dan selaku penguji tesis saya, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan dan memberikan ilmu, bantuan serta persiapan, pelaksanaan penelitian hingga terselesaikannya penyusunan tugas akhir ini.
4. Dr. dr. Kemala Sayuti, SpM(K) selaku pembimbing I tesis saya, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan dan memberikan ilmu, bantuan serta arahan dalam persiapan, pelaksanaan penelitian hingga terselesaikannya penyusunan tugas akhir ini.
5. Dr. dr. Havriza Vitresia, SpM(K) selaku pembimbing 2 tesis saya yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan dan memberikan ilmu, bantuan serta arahan dalam persiapan, pelaksanaan penelitian hingga terselesaikannya penyusunan tugas akhir ini.
6. dr. Rinda Wati, SpM (K) selaku Sekretaris Program Studi (SPS) Ophthalmology Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak melimpahkan ilmu, masukan, nasehat dan pengalaman kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
7. dr. Getry Sukmawati, SpM (K), Dr. dr. Ardizal Rahman, SpM (K), Dr. dr. M. Hidayat, SpM (K), dr. Irayanti, SpM(K) MARS, Dr. dr. Fitratul Ilahi, SpM(K) dr. Julita SpM(K), dr. Mardijas Efendi, SpM. yang telah banyak membimbing dan melimpahkan ilmu, nasehat, motivasi serta pengalaman yang sangat bermanfaat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
8. Prof. dr. Khalilul Rahman, SpM (K), dr. Muslim, SpM (K), dan dr. Yaskur Syarif, SpM yang telah banyak melimpahkan ilmu, nasehat dan pengalaman

kepada penulis selama mengikuti pendidikan.

9. dr. Fitriliza Hamdy, SpM dan dr. Adil, SpM sebagai staf pengajar di RSUD Prof. dr. M. Ali Hanafiah yang telah banyak membimbing dan memberikan ilmu, bantuan, nasehat, motivasi, arahan serta bersedia berbagi suka duka dan pengalaman yang sangat berharga kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
10. dr. Zuhri Zainun, SpM, dr. Sri Hartanti, SpM, dr. Chandra Adilla, SpM sebagai staf pengajar di BKIM Padang yang telah banyak membantu kelancaran pendidikan penulis.
11. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberi kesempatan penulis menuntut ilmu dan menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan Mata.
12. Direktur RS Dr. M. Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan Mata.
13. Kepala UPTD BKIM Padang dan Direktur RSUD Prof. dr. M. Ali Hanafiah, yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan Mata.
14. Teman-teman sejawat residen Program Studi Ophthalmology Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS Dr. M. Djamil Padang atas kerjasama, persaudaraan, dan persahabatan yang telah terbina selama ini.
15. Rekan-rekan paramedis bangsal dan poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Mata RS. Dr. M. Djamil Padang atas kerjasama yang telah terbina selama ini.

Disamping itu, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Kedua orang tua tercinta dan tersayang, Ayahanda Ir. Amjelvis Agoes dan ibunda dr. Eka Agustia Rini, SpA(K), terima kasih atas segala kasih sayang,

dukungan dan doa yang tidak pernah putus kepada penulis dari awal hingga menyelesaikan pendidikan ini.

2. Kepada kakak kakakku tercinta, dr. Alfa Febrianda dan drg. Beta Cyndiana, terima kasih atas pengertian, dukungan, bantuan, dan doa selama ini
3. Kepada teman sekandung dr. M. Fadhil Rahmadiansyah, SpM dan dr. Kelvin Mandela, SpM, terima kasih karena telah menemani perjalanan pendidikan sejak ujian masuk hingga detik ini, dan telah menjadi sahabat sekaligus saudara yang selalu mendengarkan keluh kesah, berbagi susah-senang, ilmu, nasehat, dan support satu sama lain.
4. Kepada teman teman sejawat PPDS dr. Harsya, dr. Pattih, dr. Tia, dr. Tika, dr. Vira, dr. Heru, dr. Nurul, dr. Sarah, dr. Rani, dr. Risa, dr. Maresya, dr. Delvi, dr. Ardis, dr. Azhardin yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini serta saling support satu sama lain.
5. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuannya selama menjalani pendidikan, semoga semua bantuan Bapak, Ibu dan rekan-rekan sejawat sekalian diberikan pahala oleh Allah SWT

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu diharapkan saran dan kritik yang membangun untuk kesempurnaan tesis ini. Semoga penelitian ini akan menjadi kontribusi yang bermanfaat khususnya bagi Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dan dunia kedokteran pada umumnya. Aamiin

Padang, 21 Maret 2024



dr. Gama Augusto Lonanda



PERUBAHAN KETEBALAN RETINAL GANGLION CELL DAN RETINAL NERVE FIBER LAYER PADA ANAK DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 1 DI RSUP DR. M DJAMIL PADANG

Gama Augusto Lonanda, Kemala Sayuti, Havriza Vitresia, Hendriati, Andri Ariesti, Weni Helvinda
Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil
Padang, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Diabetes melitus adalah gangguan metabolik kronis yang menyebabkan hiperglikemia dan meningkatkan risiko morbiditas serta mortalitas. Prevalensi DM tipe 1 terbanyak memengaruhi anak-anak dan remaja. Retinopati diabetik dapat menyebabkan gangguan penglihatan bahkan kebutaan. Pemeriksaan rutin mata penting untuk deteksi dini retinopati diabetik seperti OCT. Beberapa penelitian menunjukkan penipisan lapisan retina RGC dan RNFL, bisa menjadi biomarker sensitif dalam mendeteksi retinopati diabetik pada pasien DM tipe 1. Penelitian sebelumnya memberikan hasil beragam, dan diduga bahwa penipisan ini bisa menjadi petunjuk awal retinopati DM dan berkaitan dengan status DM tipe 1 pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perubahan ketebalan RGC dan RNFL pada anak dengan DM tipe 1.

Metode: Studi observasional analitik desain cross sectional yang dilakukan di poliklinik Mata RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada November 2023-Maret 2024. Jumlah sampel penelitian adalah 46 mata dari 46 orang yang terbagi pada 2 kelompok yaitu subjek dengan DM tipe 1 dan kelompok kontrol. Pengukuran RGC menggunakan AS-OCT *GC-IPL thickness analysis* dan RNFL dengan *Optic disc RNFL thickness analysis*. Analisis data dilakukan dengan uji T tidak berpasangan.

Hasil: Terdapat penipisan RGC pada kelompok DM tipe 1 (RGC $83,48 \pm 3,75$) dibandingkan kelompok kontrol (RGC $86,70 \pm 4,87$) dengan nilai $p=0,016$ ($p<0,05$). Tidak terdapat perbedaan secara statistik ketebalan RNFL antara kelompok DM tipe 1 (RNFL $102 \pm 11,80$) dan kelompok kontrol (RNFL $100,96 \pm 10,97$) nilai $p=0,581$ ($p>0,05$). Pemeriksaan ketebalan RGC dapat dikembangkan sebagai deteksi dini retinopati diabetik pada anak dengan DM tipe 1.

Kesimpulan: Terdapat penipisan RGC pada pasien dengan DM tipe 1 disebabkan apoptosis sel neuronal retina akibat hiperglikemia

Kata Kunci: *retinal ganglion cell, nerve fiber layer, diabetes mellitus type 1*

CHANGES IN RETINAL GANGLION CELL AND RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Gama Augusto Lonanda, Kemala Sayuti, Havriza Vitresia, Hendriati, Andri Ariesti, Weni Helvinda
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Andalas University Dr. M. Djamil Hospital Padang,
Indonesia

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is metabolic disorder causes hyperglycemia and increased morbidity and mortality. The prevalence of type 1 diabetes mellitus affecting mostly children and adolescents. Diabetic retinopathy can cause vision impairment and blindness. Technologies such as OCT are key to early identification. Several studies shown thinning of the retinal layers RGC and RNFL are sensitive biomarkers detecting risk of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus patients. Previous research has various results, suspected thinning could serve as early diabetic retinopathy and related with type 1 diabetes mellitus. The purpose of this study is to determine changes in RGC and RNFL thickness in DM type 1 children.

Method: An analytical observational study, cross-sectional design was conducted at Ophthalmology Clinic of RSUP. Dr. M. Djamil Padang from November 2023 to March 2024. The study sample consisted of 46 subject divided into 2 groups: type 1 diabetes mellitus and control. RGC measured using AS-OCT GC-IPL thickness analysis, and RNFL measured with Optic disc RNFL thickness analysis. Data analysed using unpaired T-test.

Result: There was thinning of RGC in type 1 diabetes mellitus group (RGC 83.48 ± 3.75) compared to the control (RGC 86.70 ± 4.87) with $p=0.016$ ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in RNFL thickness between type 1 diabetes mellitus group (RNFL 102 ± 11.80) and control (RNFL 100.96 ± 10.97), $p=0,581$ ($p>0.05$). RGC thickness examination may developed for early retinopathy detection in DM type 1 children

Conclusion: There was thinning of the RGC in patients with type 1 diabetes mellitus caused by neuronal apoptosis resulted from hiperglycemia.

Keywords: *retinal ganglion cell, nerve fiber layer, diabetes mellitus type 1*

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2 Tujuan khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan	9
1.4.2 Kepentingan Praktisi	9
1.4.3 Masyarakat	9
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	10
2.1 Diabetes Melitus.....	10
2.1.1 Kriteria Diagnosis	10

2.2	Diabetes Melitus tipe 1	12
2.2.1	Patofisiologi.....	13
2.2.2	Status Kontrol Metabolik	15
2.3	Anatomi dan Fisiologi Retina	15
2.4	Retinopati Diabetik.....	18
2.4.1	Klasifikasi.....	20
2.4.2	Patofisiologi.....	22
2.4.3	Penipisan Lapisan Retina	26
2.5	Skrinning Retinopati Diabetik.....	29
2.6	<i>Optical Coherence Tomography</i>	29
2.7	<i>Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer (GC-IPL) Thickness</i>	31
2.8	<i>Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Thickness</i>	33
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL		35
3.1	Kerangka Konsep	35
3.2	Definisi Operasional.....	36
3.3	Hipotesis	37
BAB 4 METODE PENELITIAN		38
4.1.	Desain Penelitian.....	38
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
4.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	38
4.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
4.4.1.	Kriteria Inklusi.....	40
4.4.2.	Kriteria Eksklusi	40
4.5	Bahan dan Alat.....	40

4.6	Alur Penelitian	41
4.7.	Cara dan Prosedur Kerja.....	42
4.8.	Pengolahan dan Analisa Data	43
4.9.	Identifikasi Variabel.....	43
4.10.	Etika Penelitian	44
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....		45
5.1.	Karakteristik Sampel Penelitian.....	45
5.2.	Perbandingan Rerata Ketebalan RGC antar Kelompok	47
5.3.	Perbandingan Rerata Ketebalan RNFL antar Kelompok	47
BAB 6 PEMBAHASAN		48
6.1.	Karakteristik Sampel Penelitian.....	48
6.2.	Perubahan Nilai Rerata Ketebalan RGC pada Anak dengan DM tipe 1	50
6.3.	Perubahan Nilai Rerata Ketebalan RNFL pada Anak dengan DM tipe 1 ..	53
6.4.	Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian	54
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		56
7.1.	Kesimpulan	56
7.2.	Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		63



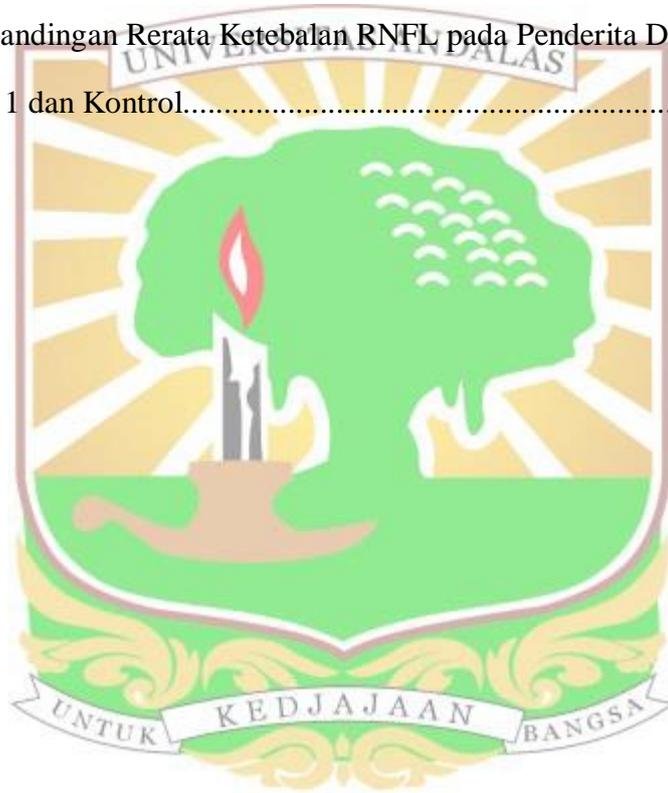
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perdarahan intraretina (tanda panah) dan mikroaneurisma pada pasien NPDR.....	19
Gambar 2.2 <i>Cotton-wool spots</i> (tanda panah) (kiri) dan <i>hard exudate</i> (kanan).....	19
Gambar 2.3 <i>Venous beading</i> (kiri) dan IRMA (kanan).....	20
Gambar 2.4 Cirrus HD-OCT.....	30
Gambar 2.5 Gambaran <i>cross sectional</i> lapisan retina.....	31
Gambar 2.6 Lapisan <i>ganglion cell – inner plexiform layer</i> (GC-IPL).....	32
Gambar 2.7 <i>Ganglion Cell Analysis</i> pada Cirrus OCT.....	32
Gambar 2.8 RNFL Analysis pada Cirrus OCT.....	33
Gambar 3.1. Kerangka Konsep.....	35
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	41



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.1. Karakteristik pasien DM Tipe 1 dan Kontrol.....	46
Tabel 5.1.2. Nilai Rerata Ketebalan RGC dan Rerata Ketebalan RNFL Pada Penderita DM Tipe 1 dan Kontrol.....	47
Tabel 5.2. Perbandingan Rerata Ketebalan RGC pada penderita DM Tipe 1 dan Kontrol.....	48
Tabel 5.3. Perbandingan Rerata Ketebalan RNFL pada Penderita DM Tipe 1 dan Kontrol.....	49



DAFTAR SINGKATAN

ADA	= <i>American Diabetes Association</i>
BRB	= <i>Blood Retinal Barrier</i>
DM	= <i>Diabetes melitus</i>
DM tipe 1	= <i>Diabetes melitus tipe 1</i>
DM tipe 2	= <i>Diabetes melitus tipe 2</i>
GC-IPL	= <i>Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer</i>
HbA1C	= <i>Hemoglobin A 1C</i>
IDDM	= <i>Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
IPL	= <i>inner Plexiform Layer</i>
IRMA	= <i>Intra Retinal Micrvascular Abnormalities</i>
NIDDM	= <i>Non Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>
OCT	= <i>Optical Coherence Tomography</i>
OGTT	= <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>
WESDR	= <i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VTDR	= <i>Vision Threatening Diabetic Retinopathy</i>



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Penjelasan Sebelum Persetujuan
- Lampiran 2. Persetujuan Ikut Penelitian / Informed Consent
- Lampiran 3. Status Penelitian
- Lampiran 4. Struktur Organisasi Penelitian
- Lampiran 5. Rencana Anggaran Biaya Penelitian
- Lampiran 6. Curriculum Vitae
- Lampiran 7. Surat Pernyataan
- Lampiran 8. Tabel Rencana Kegiatan
- Lampiran 9. Keterangan Lolos Kaji etik
- Lampiran 10. Output SPSS
- Lampiran 11. Data Dasar Penelitian
- Lampiran 12. Dokumentasi Penelitian



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik kronis yang menyebabkan kondisi hiperglikemia. Kelainan ini dapat terjadi karena pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup, atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Penderita DM memiliki risiko morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Angka DM di dunia pada tahun 2021 menurut Atlas IDF diperkirakan sebanyak 537 juta orang terkena DM, meningkat dari sebelumnya tahun 2019 sebanyak 463 orang. Angka DM diperkirakan akan meningkat seiring faktor risiko seperti obesitas.^{1,2}

Diabetes melitus menimbulkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012, dan 2,2 juta lainnya meninggal akibat kondisi hiperglikemia yang menimbulkan risiko pada kardiovaskular dan penyakit lainnya. DM juga dapat menyebabkan komplikasi seperti serangan jantung, stroke, gagal ginjal, dan gangguan saraf perifer.^{1,2}

American Diabetes Association (ADA) sebagai standar penatalaksanaan diabetes membedakan DM menjadi DM tipe 1, *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) yang terjadi akibat destruksi atau kerusakan sel β pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin secara absolut. Berikutnya DM tipe 2, *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) yang terjadi akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas terhadap insulin. Sekitar 87-91% penderita DM merupakan DM tipe 2.^{3,4}

DM tipe 1 merupakan tipe DM yang disebabkan destruksi sel beta pankreas akibat proses autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut. DM tipe 1 merupakan bentuk yang umum DM dengan onset biasanya pada anak dan remaja. Keluhan awal pada pasien berupa poliuria dan polidipsia, namun pada sekitar sepertiga pasien penyakit DM baru diketahui saat telah dalam keadaan ketoasidosis.^{3,5}

Prevalensi DM tipe 1 diperkirakan sebanyak 5-10% dari keseluruhan kasus DM, dengan puncak insidensi pada saat pubertas. Namun onset DM tipe 1 dapat ditemukan pada seluruh kelompok usia.⁴

Menurut the *International Federation of Diabetes*, 8,8% dari populasi orang dewasa di seluruh dunia mengidap diabetes. Diabetes melitus tipe 1 adalah jenis diabetes yang paling sering dijumpai pada anak (<15 tahun), dan > 500.000 anak saat ini hidup dengan kondisi ini. Kejadian diabetes melitus tipe 1 di Asia sangat rendah, di Jepang sekitar 2 per 100.000 orang pertahun, di Shanghai, China 3,1 per 100.000, dan di Taiwan sekitar 5 per 100.000 dan diabetes melitus tipe 1.^{6,7}

Menurut Studi Epidemiologi Nasional (Riskesdas) pada tahun 2018, prevalensi DM tipe 1 di Indonesia adalah sekitar 0,3% dari total populasi penduduk. Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi DM di Provinsi Sumatera Barat sebesar 5,7%, namun, angka ini belum memisahkan antara DM tipe 1 dan tipe 2.⁸

Data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menyatakan sejak September 2009 hingga September 2018 terdapat 1213 kasus DM tipe-1. Insiden DM tipe-1

pada anak dan remaja meningkat sekitar tujuh kali lipat dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 dan 2010. Data tahun 2003-2009 menunjukkan pada kelompok usia 10-14 tahun, proporsi perempuan dengan DM tipe 1 (60%) lebih tinggi dibandingkan laki-laki (28,6%). Pada tahun 2017, 71% anak dengan DM tipe-1 pertama kali terdiagnosis dengan Ketoasidosis Diabetikum (KAD), meningkat dari tahun 2016 dan 2015, yaitu 63%. Insiden paling banyak didapatkan di kota-kota besar seperti DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Timur, dan Sumatera Selatan.^{9,10}

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi, selanjutnya dikelompokkan menjadi komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut terdiri dari hiperglikemia, ketoasidosis diabetik, dan koma diabetik. Komplikasi kronis dikelompokkan lagi menjadi komplikasi makrovaskular, seperti penyakit kardiovaskular, stroke, dan penyakit arteri perifer, serta komplikasi mikrovaskular, seperti retinopati diabetik, neuropati diabetik, dan nefropati diabetik.^{11,12}

Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular DM yang mengenai pembuluh darah retina. Retinopati diabetik adalah penyebab signifikan dari gangguan penglihatan dan kebutaan, terutama pada mereka yang telah menderita DM dalam jangka waktu yang lama atau memiliki kadar gula darah yang tidak terkontrol. Retinopati diabetik adalah kondisi patologis dimana terjadinya kerusakan pada pembuluh darah yang memberi suplai ke retina dan menyebabkan penurunan visus.^{13,14,15}

Retinopati diabetik pada anak dipengaruhi oleh durasi diabetes, status pubertas, derajat kontrol metabolik. Retinopati diabetik baru akan muncul setelah

3 hingga 5 tahun setelah onset DM. Menurut studi *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*, prevalensi retinopati diabetik sebanyak 17% pada populasi dengan durasi DM <5 tahun, meningkat menjadi 97,5% setelah 15 tahun.¹⁶

Prevalensi dan tingkat keparahan retinopati diabetik meningkat seiring bertambahnya usia pada individu dengan DM tipe 1 pada penelitian *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR). Pada individu yang berusia di bawah 13 tahun dengan DM tipe 1, retinopati diabetik jarang terjadi, terlepas dari durasi diabetes. Insidens retinopati selama 4 tahun meningkat seiring bertambahnya usia, dengan peningkatan yang tajam terjadi pada individu yang berusia 10-12 tahun pada awal penelitian. Kejadian retinopati selama 4 tahun pada individu dengan diabetes usia muda meningkat seiring bertambahnya usia hingga usia 15-19 tahun, setelah itu terjadi penurunan perlahan. Tidak ada anak yang berusia di bawah 13 tahun yang mengalami retinopati proliferasi.¹⁷

Gejala klinis yang muncul pada retinopati diabetik berupa mikroaneurisma, nonperfusi kapiler, pendarahan, dan eksudat lipoprotein yang menyebabkan asumsi bahwa retinopati diabetik merupakan penyakit mikrovaskuler, sedangkan saat ini mulai ditemukan berhubungan dengan penipisan lapisan retina. Beberapa studi menunjukkan bahwa apoptosis neural, kehilangan sel ganglion, reaktivitas sel glial, dan pengurangan ketebalan retina pada stadium awal retinopati diabetik.^{13,14,15}

Deteksi dan pengobatan dini retinopati diabetik sangat penting untuk mencegah gangguan penglihatan. Retinopati diabetik dapat terjadi pada anak-

anak, meskipun kebanyakan pasien tidak mengalami masalah penglihatan yang serius hingga remaja. Namun, beberapa remaja dapat mengalami penurunan penglihatan yang signifikan akibat edema makula atau retinopati yang berkembang dengan cepat. Oleh karena itu, penting untuk mendeteksi retinopati diabetik secara dini dan mengobatinya dengan serius. Pemeriksaan mata secara rutin oleh spesialis mata dapat membantu mendeteksi penyakit pada tahap awal, sebelum terjadi kehilangan penglihatan yang signifikan.^{13,14,18}

Penelitian *American Academy of Ophthalmology* menunjukkan bahwa pada mata dengan penglihatan awal yang baik, tingkat keparahan retinopati diabetik saat diagnosis pertama menjadi faktor risiko terjadinya kebutaan, menunjukkan manfaat deteksi awal retinopati diabetik. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti yang mengindikasikan bahwa terjadi neurodegenerasi pada retina sebagai komponen tambahan dari penyakit retina diabetes yang terjadi sebelum kelainan vaskular retina. Memahami awal mula, patogenesis, dan perkembangan manifestasi pra-klinis retinopati diabetik ini dapat membuka jalan bagi strategi baru dalam mendeteksi dan mengobati penyakit ini lebih awal.¹⁶

Modalitas deteksi dini telah diteliti untuk menjadi pemeriksaan sebelum kelainan mikrovaskular terjadi pada retina. Studi menunjukkan defisit neuroretinal pada DM terjadi sebelum lesi vaskular muncul. Sebelum munculnya manifestasi mikrovaskular seperti perdarahan, edema, dan eksudasi, terjadi penipisan pada lapisan-lapisan retina, *Retinal Ganglion Cell (RGC)*, dan *Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)*.^{19,20}

Penipisan pada lapisan retina disebabkan oleh hilangnya sel ganglion dan

sel *amacrine*, serta penurunan ketebalan pada lapisan *Inner Plexiform Layer* (IPL) dalam retina. Penipisan pada RGC dan RNFL disebabkan oleh kerusakan saraf yang terjadi akibat hiperglikemia atau kadar gula darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama.^{19,20}

Penipisan ini biasanya tidak menimbulkan gejala atau keluhan pada pasien. Penggunaan teknologi yang sensitif seperti *Optical Coherence Tomography* (OCT) dapat membantu dalam deteksi dini penipisan pada lapisan retina, RGC, dan RNFL, sebelum munculnya manifestasi klinis pada retinopati diabetik.^{19,20}

Penelitian penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penipisan RNFL dan RGC dapat dijadikan tanda awal retinopati diabetik sebelum munculnya manifestasi mikrovaskular. Penipisan lapisan retina, termasuk RGC dan RNFL, bisa menjadi biomarker awal yang sensitif dalam mengidentifikasi risiko retinopati diabetik pada pasien DM.^{21,22,23}

Optical Coherence Tomography (OCT) adalah teknologi yang digunakan dalam bidang kedokteran untuk melihat struktur lapisan retina dengan sangat detail. OCT menggunakan teknologi interferometri cahaya untuk memperoleh gambaran struktur retina, termasuk retina bagian dalam seperti lapisan RNFL dan RGC.^{24,25}

Beberapa penelitian sebelumnya yang mengukur ketebalan RNFL dan RGC pada pasien DM tipe 1 mendapatkan hasil yang bervariasi. Van Dijk *et al.* (2010) menggunakan OCT untuk mengukur ketebalan lapisan sel ganglion retina pada 37 pasien DM tipe 1 dan 23 subjek kontrol sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien DM tipe 1 memiliki ketebalan lapisan sel ganglion

retina yang lebih tipis dibandingkan subjek kontrol, bahkan pada pasien yang belum menunjukkan tanda-tanda retinopati diabetik.²⁶

Omer Karti *et al.* (2017) meneliti RGC pada 25 anak dengan DM tipe 1 tanpa tanda retinopati diabetik dan 20 subjek kontrol. Penelitian ini menggunakan teknik OCT untuk mengukur ketebalan lapisan RGC dan membandingkannya antara kelompok DM dan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan penurunan signifikan dalam jumlah RGC dan ketebalan lapisan RGC pada kelompok DM tipe 1 tanpa tanda retinopati diabetik dibandingkan subjek kontrol.²⁷

Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Hamada *et al.* pada tahun 2017 yang mengevaluasi hubungan antara tingkat keparahan retinopati diabetik dan panjang serat saraf kornea atau ketebalan lapisan serat saraf retina pada pasien dengan DM tipe 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan retinopati diabetik dengan panjang serat saraf kornea atau ketebalan lapisan serat saraf retina pada pasien dengan DM tipe 1. Meskipun serat saraf kornea dan serat saraf retina dapat mengalami kerusakan pada pasien dengan DM tipe 1, namun penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan retinopati diabetik dan panjang serat saraf kornea atau ketebalan lapisan serat saraf retina pada pasien dengan DM tipe 1. Penelitian ini menunjukkan hasil yang bertolak belakang dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan antara tingkat keparahan retinopati diabetik dan ketebalan lapisan serat saraf retina pada pasien dengan DM tipe 1.²⁸

Berdasarkan pemaparan diatas maka muncul dugaan bahwa penipisan ketebalan lapisan retina dapat menjadi deteksi awal retinopati DM dan bisa berkaitan dengan status DM tipe 1 pasien. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti ketebalan RNFL dan RGC pada pasien DM tipe 1 tanpa retinopati diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjabaran latar belakang diatas maka dibuat beberapa rumusan masalah sebagai berikut

1. Bagaimana nilai rerata ketebalan RGC pada pasien anak dengan DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
2. Bagaimana nilai rerata ketebalan RNFL pada pasien anak dengan DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
3. Apakah terdapat perubahan nilai rerata ketebalan RGC pada pasien anak dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
4. Apakah terdapat perubahan nilai rerata ketebalan RNFL pada pasien anak dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perubahan nilai rerata ketebalan RGC dan RNFL pada pasien anak dengan DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai rerata ketebalan RGC pada pasien anak dengan DM tipe 1 dan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
2. Mengetahui nilai rerata ketebalan RNFL pada pasien anak dengan DM tipe 1 dan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
3. Mengetahui perubahan nilai rerata ketebalan RGC pada pasien anak dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang
4. Mengetahui perubahan nilai rerata ketebalan RNFL pada pasien anak dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan anak tanpa DM tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Apabila pada penelitian ini ditemukan hubungan antara DM tipe 1 dengan penipisan RGC dan RNFL pada pasien anak maka diharapkan dapat dijadikan sebagai data mengenai retinopati diabetik pada anak dan penipisan ketebalan retina pada pasien anak dengan DM tipe 1 sehingga dapat menjadi pertimbangan untuk skrining dan pemeriksaan berkala retinopati diabetik pada pasien yang menderita DM tipe 1 terutama pasien anak dan remaja di RSUD dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai retinopati diabetik dan DM tipe 1 pada anak dan remaja.

1.4.2 Kepentingan Praktisi

Untuk dapat dijadikan sebagai penunjang untuk merekomendasikan pentingnya melakukan pemeriksaan skrining retinopati diabetik pada pasien DM

tipe 1 di RSUP dr. M Djamil Padang khususnya pada pasien anak dan remaja.

1.4.3 Masyarakat

Meningkatkan kewaspadaan masyarakat terhadap retinopati diabetik sebagai salah satu komplikasi DM pada mata, khususnya pada pasien anak dan remaja.



BAB 2

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Diabetes Melitus

DM merupakan suatu kelainan metabolik kronis yang menyebabkan kondisi hiperglikemia. Kelainan ini dapat terjadi karena pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup, atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi untuk membantu tubuh memproses gula (glukosa) dari makanan yang dikonsumsi dan menggunakannya sebagai sumber energi. DM yang tidak terkontrol akan menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi dan jika tidak dikelola dengan baik, dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius seperti penyakit jantung, kerusakan ginjal, dan masalah pada mata dan saraf pusat dan perifer.^{1,2}

DM dibedakan menjadi 2 tipe yaitu DM tipe 1, *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) yang terjadi akibat destruksi atau kerusakan sel β pankreas dan menyebabkan defisiensi insulin secara absolut. Berikutnya DM tipe 2, *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) yang terjadi akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas terhadap insulin.^{3,4}

2.1.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Kriteria diagnosis DM yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2021:³

1. Kadar glukosa plasma puasa (tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam sebelum pemeriksaan) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) atau:
2. Kadar glukosa plasma 2 jam setelah 75gr *oral glucose tolerance test* (OGTT) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
3. Kadar HbA1C $\geq 6,5\%$ (48mmol/mol).
4. Gejala klasik hiperglikemia (contoh: poliuria, polidipsia, penurunan berat badan yang tidak dijelaskan, dan lain-lain) atau krisis hiperglikemik dengan kadar glukosa plasma random ≥ 200 mg/dL (7.0 mmol/L) atau kadar glukosa plasma 2 jam setelah beban glukosa ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) selama tes toleransi glukosa oral (OGTT) 75 gram, atau:
5. Kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) pada dua tes berbeda.

Untuk melakukan diagnosis DM, dibutuhkan dua hasil tes yang abnormal, kecuali jika terdapat diagnosis klinis yang jelas seperti pasien mengalami krisis hiperglikemia atau gejala klasik hiperglikemia dan glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL. Diagnosis memerlukan dua hasil tes yang abnormal, baik dari sampel yang sama, atau dari dua sampel tes yang berbeda. Jika menggunakan dua sampel tes yang berbeda, disarankan untuk dilakukan tes kedua, yang bisa berupa pengulangan tes awal atau tes berbeda yang terpisah yang langsung dilakukan tanpa penundaan. Misalnya, jika HbA1C adalah 7,0% (53 mmol/mol) dan hasil ulangan adalah 6,8% (51 mmol/mol), maka diagnosis DM dapat dikonfirmasi.³

2.2 Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 adalah suatu kondisi di mana tubuh tidak dapat memproduksi insulin. DM tipe 1 terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel-sel yang memproduksi insulin di pankreas. DM tipe 1 seringkali terjadi pada anak-anak, remaja, atau orang dewasa muda, meskipun dapat terjadi pada usia berapa pun.³

DM tipe 1 sebelumnya disebut juga sebagai *insulin dependent DM* atau *juvenile onset diabetes*. DM tipe 1 menyumbang sekitar 5-10% dari total kasus DM dan disebabkan oleh kerusakan autoimun yang terjadi pada sel beta pankreas. Marker autoimun yang terkait meliputi autoantibodi sel-sel beta pankreas dan autoantibodi terhadap GAD (GAD65), insulin, *tyrosine phosphatases* IA-2 dan IA-2b, serta *zinc transporter 8* (ZnT8). Tahap awal dari DM tipe 1 ditandai dengan adanya dua atau lebih marker autoimun.³

Laju penghancuran sel beta pankreas pada DM tipe 1 sangat bervariasi, cepat pada beberapa individu (terutama bayi dan anak-anak) dan lambat pada yang lain (terutama orang dewasa). Anak-anak dan remaja dapat mengalami ketoasidosis diabetik sebagai manifestasi awal penyakit. Pada tahap lanjut penyakit ini, tidak ada atau sangat sedikit sekali sekresi insulin, seperti yang terlihat dari kadar C-peptida yang rendah atau tidak terdeteksi.³

Untuk membedakan antara DM tipe 1 dan tipe 2, dapat dilakukan pemeriksaan tes autoantibodi, seperti tes anti-GAD, anti-IA2, anti-insulin, dan anti-ZnT8. Kehadiran dua atau lebih autoantibodi pada pasien dengan hiperglikemia menunjukkan kemungkinan DM tipe 1.²⁹

2.2.1 Patofisiologi

DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel beta di pankreas yang menghasilkan insulin. Penyebab kerusakan sel beta ini adalah reaksi autoimun, yaitu respons sistem kekebalan tubuh yang salah mengenali sel beta sebagai benda asing dan menyerangnya. Proses autoimun ini dapat dipicu oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Serangan sistem kekebalan tubuh pada sel beta akan menyebabkan kerusakan dan kematian sel beta. Seiring dengan berkurangnya jumlah sel beta, produksi insulin pun berkurang. Akibatnya, kadar gula darah tidak dapat diatur dengan baik dan terjadi hiperglikemia.³

Ketika kadar gula darah tinggi, ginjal akan mempercepat pengeluaran air dan elektrolit melalui urin. Ini akan menyebabkan frekuensi buang air kecil yang meningkat dan sering merasa haus. Kekurangan cairan ini juga dapat menyebabkan dehidrasi dan gangguan elektrolit dalam tubuh. Kekurangan insulin juga dapat memicu proses lipolisis, yaitu penguraian lemak dalam jaringan adiposa untuk menghasilkan energi. Proses ini menghasilkan asam lemak bebas yang diubah menjadi keton, yang kemudian akan masuk ke aliran darah dan menyebabkan ketosis. Keton yang berlebihan dapat menyebabkan asidosis metabolik, yaitu kondisi di mana kadar asam dalam darah meningkat.³

Hiperglikemia yang tidak terkontrol pada DM tipe 1 dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang, seperti kerusakan ginjal, gangguan penglihatan, kerusakan saraf, dan penyakit jantung. Kondisi ini disebabkan oleh akumulasi glukosa yang merusak pembuluh darah dan jaringan di seluruh tubuh yang menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.³

Berbagai mekanisme dapat menyebabkan komplikasi makrovaskular karena kondisi hiperglikemia kronis. Kondisi hiperglikemia meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis atau penyumbatan pembuluh darah besar. Penumpukan gula dalam darah menyebabkan peradangan pada dinding arteri dan memicu pengendapan lemak, kolesterol, dan fibrin pada dinding arteri yang membentuk plak. Hiperglikemia juga meningkatkan risiko terjadinya pembekuan darah atau trombosis pada pembuluh darah besar. Hal ini disebabkan oleh adanya peradangan pada dinding pembuluh darah dan meningkatkan produksi faktor pembekuan darah. Hiperglikemia dapat menyebabkan disfungsi endotel atau gangguan fungsi lapisan dalam pembuluh darah besar yang dapat mempengaruhi pengaturan tekanan darah dan keseimbangan kimia dalam darah.^{3,30}

Komplikasi mikrovaskular juga dapat menyerang dengan beberapa mekanisme efek dari hiperglikemia kronis. Hiperglikemia dapat memicu pertumbuhan pembuluh darah mikro baru yang tidak normal, yang disebut neovaskularisasi, terutama pada retina, ginjal, dan kulit. Hal ini dapat mengganggu sirkulasi darah normal dan menyebabkan kerusakan pada jaringan dan organ yang terkena. Neovaskularisasi dapat bersifat rapuh dan mudah mengalami perdarahan. Hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan struktural pada pembuluh darah mikro, seperti pembengkakan atau penebalan dinding pembuluh darah, yang dapat mempengaruhi sirkulasi darah normal dan menyebabkan kerusakan pada organ dan jaringan yang terkena.^{3,30}

2.2.2 Status Kontrol Metabolik

Kontrol metabolik yang baik adalah mengusahakan kadar glukosa darah berada dalam batas normal atau mendekati nilai normal, tanpa menyebabkan hipoglikemia. Walaupun masih dianggap ada kelemahan, parameter HbA1c merupakan parameter kontrol metabolik standar pada DM. Nilai HbA1c < 7% berarti kontrol metabolik baik; HbA1c < 8% cukup dan HbA1c > 8% dianggap buruk. Kriteria ini pada anak perlu disesuaikan dengan usia karena semakin rendah HbA1c semakin tinggi risiko terjadinya hipoglikemia. Berdasarkan hasil Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), sukar sekali mencapai normoglikemia secara konsisten pada DM tipe1. Rerata HbA1c pada kelompok pengobatan intensif DCCT adalah 7-7,5%. Target HbA1c untuk semua kelompok usia adalah kurang dari 7,5% (5,8 mmol/L).³¹

2.3 Anatomi dan Fisiologi Retina

Retina adalah jaringan saraf yang tipis dan transparan yang terletak dari makula di bagian belakang hingga ora serata di bagian depan dan berbatasan dengan epitel tidak berpigmen pars plana. Ora serata terletak di belakang garis Schwalbe dengan panjang sekitar 6,50 mm pada sisi temporal dan 5,75 mm pada sisi nasal. Ketebalan retina paling tipis terdapat pada foveola dengan ketebalan 0,10 mm dan ora serata dengan ketebalan 0,11 mm, sedangkan ketebalan paling tebal terdapat di sekitar papil nervus optikus dengan ketebalan 0,23 mm. Retina terdiri dari dua bagian yaitu polus posterior dan retina perifer yang terbagi oleh garis imajiner yang disebut ekuator. Keempat vena vertikosa keluar dari ekuator tersebut. Polus posterior terletak di bagian belakang ekuator, sedangkan retina

perifer terletak di bagian depan ekuator. Makula, yang terletak di tengah-tengah retina, memiliki diameter sekitar 5,5 mm dan terletak antara arkade vaskular temporalis retina. Makula adalah bagian dari retina posterior yang didefinisikan secara anatomi memiliki daerah pigmentasi kekuningan karena adanya pigmen luteal (xantofil). Fovea adalah bagian tengah makula dengan diameter 1,5 mm yang terletak sedikit inferior dari papil nervus optikus. Fovea berperan penting dalam tajam penglihatan dan penglihatan warna. Bagian paling cekung dari fovea disebut foveola dengan diameter 0,35 mm dan hanya terdapat fotoreseptor sel cone.³²

Retina terdiri dari dua bagian yaitu neurosensori retina dan *Retinal Pigment Epithelium* (RPE). Neurosensori retina melekat secara longgar dengan RPE, sementara RPE melekat lebih kuat pada lapisan koroid di bawahnya. Struktur RPE lebih sederhana daripada neurosensori retina, dengan sel-sel berpigmen yang tersusun dalam satu lapisan kubus heksagonal, terletak di antara membran Bruch dari koroid dan segmen luar sel-sel fotoreseptor. RPE memanjang dari papil nervus optikus ke anterior sampai ora serata dan bergabung dengan epitel pigmen korpus siliaris. RPE membentuk mikrovili yang menonjol di antara segmen luar sel fotoreseptor. Secara anatomi, retina terdiri atas 10 lapisan, dari dalam ke luar:³²

1. *Internal Limiting Membrane*, membran limitans interna
2. *Nerve Fiber Layer*, lapisan serat saraf
3. *Ganglion Cell Layer*, sel ganglion retina
4. *Inner Plexiform Layer*, lapisan pleksiform dalam

5. *Inner Nuclear Layer*, lapisan inti dalam
6. *Outer Plexiform Layer*, lapisan pleksiform luar
7. *Outer Nuclear Layer*, lapisan inti luar
8. *External Limiting Membrane*, membran limitans eksterna
9. sel fotoreseptor IS/OS (*inner-outer segment*), segmen dalam dan luar
10. *Retinal Pigment Epithelium* (RPE)

Membran limitans interna terbentuk dari ujung sel Müller (sel mikroglial) dan berhubungan dengan lamina basalis, membentuk batas terdalam retina dan bertindak sebagai penghalang antara retina dan cairan vitreus. Sementara itu, membran limitans eksterna terbentuk oleh ikatan rapat antara sel Müller dan segmen dalam sel fotoreseptor. Lapisan ini bertindak sebagai penghalang antara ruang subretina dan segmen dalam dan luar fotoreseptor.³²

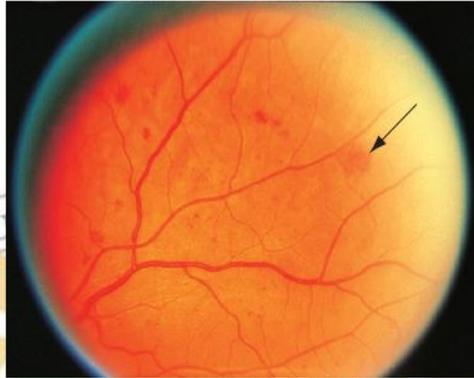
Fotoreseptor merupakan sel khusus pada retina yang terdiri dari segmen dalam dan luar dari sel rod dan cone, serta ujung sinaps. Nukleus sel fotoreseptor rod dan cone terdapat pada lapisan inti luar, di mana nukleus sel rod lebih banyak ditemukan pada bagian perifer retina, sedangkan nukleus sel cone lebih banyak di bagian sentral. Segmen luar fotoreseptor berfungsi menangkap cahaya dan menerima dukungan fungsional dari sel RPE yang berada di luar segmen tersebut. Saat cahaya memasuki mata, terjadi fototransduksi, yaitu perubahan cahaya menjadi sinyal listrik yang dikirimkan oleh sel fotoreseptor ke sel-sel neuron retina lainnya, seperti sel horizontal, sel bipolar, sel amakrin, dan sel ganglion. Kemudian, sel ganglion membawa informasi dari retina ke nervus optikus dan selanjutnya menuju korteks visual di lobus oksipitalis.^{32,33}

Retina mendapatkan pasokan darah dari koriokapilaris dan arteri sentralis retina. Koriokapilaris memberikan suplai darah ke bagian luar retina, termasuk RPE, sel fotoreseptor, dan lapisan fleksiform luar. Sementara itu, fovea sepenuhnya dipasok oleh koriokapilaris. Arteri sentralis retina memberikan pasokan darah ke dua pertiga bagian dalam retina, termasuk lapisan inti dalam. Arteri sentralis retina adalah cabang pertama dari arteri oftalmika yang mengalir ke lapisan dura dari nervus optikus dan memasuki bagian inferior dan medial nervus optikus sekitar 12 mm di belakang bola mata. Arteri sentralis retina terdiri dari cabang superior dan inferior, masing-masing terdiri dari superonasal, superotemporal, inferonasal, dan inferotemporal. Setiap cabang arteri retina merupakan arteri ujung yang tidak beranastomosis dengan cabang lainnya. Arteriol pada retina juga tidak memiliki sfingter prekapiler, sehingga aliran darah ke retina bersifat kontinu.^{32,33}

2.4 Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik adalah kondisi yang terjadi pada pembuluh darah retina yang bersifat kronis dan cenderung semakin memburuk. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh kadar gula darah yang tinggi dan dapat mempengaruhi kemampuan penglihatan seseorang. Tanda awal retinopati diabetik biasanya muncul dalam bentuk mikroaneurisma dan perdarahan intraretina. Mikroaneurisma terjadi ketika dinding kapiler mengalami kerusakan, dan biasanya terjadi di bagian belakang mata. Pada pemeriksaan oftalmoskop, mikroaneurisma terlihat sebagai bintik-bintik kecil berwarna merah yang tersebar atau terkumpul dengan ukuran sekitar 25-100 mikrometer. (Gambar 2.1)

Perdarahan intraretina terjadi ketika mikroaneurisma pecah dan mengeluarkan darah ke dalam lapisan retina. Perdarahan ini dapat terlihat dalam bentuk titik-titik kecil atau bercak-ber tepi yang jelas pada lapisan retina dalam, atau dalam bentuk nyala api karena lokasinya di sepanjang lapisan serat saraf retina.^{34,35}



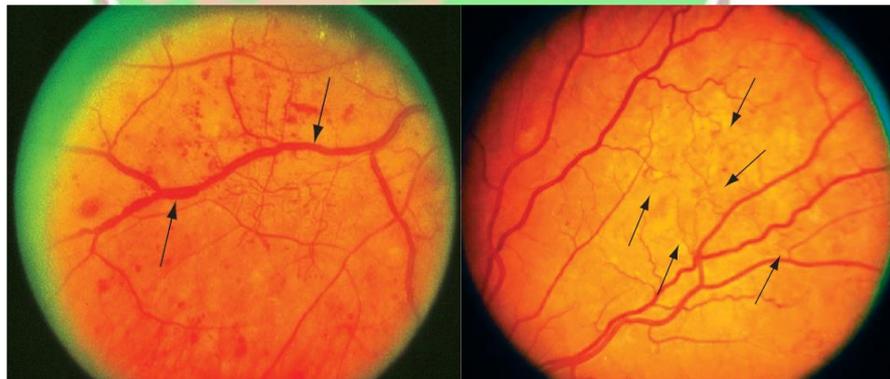
Gambar 2.1 Perdarahan intraretina (tanda panah) dan mikroaneurisma pada pasien NPDR.³⁴

Cotton-wool spots dan *hard exudate* adalah kelainan vaskular lain yang dapat terjadi pada retinopati diabetik (Gambar 2.2). *Cotton-wool spots* terbentuk akibat terjadinya iskemia pada RNFL, yang mengakibatkan terbentuknya bercak putih berbatas kabur pada pemeriksaan oftalmoskop. Sedangkan *hard exudate* terbentuk karena deposit lipid intraretina yang disebabkan oleh hiperpermeabilitas vaskular, dan terlihat sebagai bercak hiperreflektif putih-kekuningan berbatas tegas pada pemeriksaan oftalmoskop. *Hard exudate* umumnya terbentuk di polus posterior dan seringkali terkait dengan edema makula, dan terkadang memiliki pola bentuk seperti lingkaran (*circinate ring*).^{34,35}



Gambar 2.2 Cotton-wool spots (tanda panah) (kiri) dan hard exudate (kanan).³⁴

Perubahan yang lebih lanjut pada pembuluh darah retina pasien retinopati diabetik berupa penyempitan arterioli, dilatasi dan tortuositas vena (*venous beading*), dan *Intraretinal Microvascular Abnormalities* (IRMA) pada area yang tidak mendapatkan perfusi (Gambar 2.3). Pada tahap lanjutan, terbentuk neovaskularisasi sebagai respons peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) akibat keadaan iskemik kronis jaringan retina, perdarahan preretina atau vitreus.^{34,35}



Gambar 2.3 Venous beading (kiri) dan IRMA (kanan).³⁴

2.4.1 Klasifikasi

Menurut hasil studi *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), retinopati diabetik diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan

penyakitnya dan stadiumnya menjadi dua yaitu *Non-Proliferatif Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferatif Diabetic Retinopathy* (PDR) yang merupakan tahap lanjut. Pada NPDR, terdapat kelainan pada lapisan intraretina tanpa melibatkan jaringan fibrovaskular ekstraretina. Sedangkan pada PDR, terdapat pembentukan neovaskularisasi dan perdarahan yang terjadi pada lapisan ekstraretina.^{34,35}

1. NPDR dikelompokkan menjadi:

- *Mild* NPDR: terdapat setidaknya satu mikroaneurisma dan tidak ditemukan kriteria lainnya.
- *Moderate* NPDR: selain mikroaneurisma, terdapat perdarahan intraretina, *cotton-wool spot*, atau *hard exudate*.
- *Severe* NPDR: ditemukan *rule 4-2-1*, yaitu adanya perdarahan intraretina 20 lokasi atau lebih pada ke 4 kuadran, adanya *venous beading* di 2 kuadran atau lebih, atau adanya IRMA pada 1 kuadran atau lebih dan tidak ada neovaskularisasi ekstraretina.

2. PDR dibedakan menjadi:

- *Early* PDR: terdapat neovaskularisasi ekstraretina, tapi tidak memenuhi kriteria *high risk* PDR.
- *High risk* PDR, dengan karakteristik:
 - NVD < ¼ daerah diskus dengan perdarahan preretina/vitreus, atau

- Neovaskularisasi *of the disc* (NVD) $\geq \frac{1}{4}$ daerah diskus dengan atau tanpa perdarahan preretina/vitreus, atau
- Neovaskularisasi *elsewhere* (NVE) $\geq \frac{1}{2}$ daerah diskus dengan perdarahan preretina/vitreus.

2.4.2 Patofisiologi

Retinopati diabetik pada awalnya menyebabkan perubahan pada pembuluh darah retina berupa penebalan membran basal, kerusakan sel perisit dan endotel, serta kerusakan fungsi *Blood Retinal Barrier* (BRB). Sel perisit pada pembuluh darah retina memiliki peran penting dalam pengaturan aliran darah, dan kerusakan sel perisit pada pasien DM dapat mengganggu fungsi autoregulasi aliran darah di retina. Kehilangan sel perisit merupakan ciri khas retinopati diabetik dan dapat menyebabkan pembentukan mikroaneurisma. Selain itu, sel endotel pembuluh darah juga memiliki peran penting dalam fungsi BRB, dan kerusakan pada sel endotel dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dan memperburuk kondisi retinopati diabetik.^{34,35}

Kondisi hiperglikemia yang kronis dapat memengaruhi biokimia dan fisiologi retina. Tingkat gula darah yang tinggi pada pasien DM dapat merusak retina melalui efek akut dan akumulatif jangka panjang, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, hiperglikemia juga dapat mempengaruhi kerapatan ikatan antar sel pada pembuluh darah retina, yang dikenal sebagai tight junction,

dan mengakibatkan kerusakan pada struktur ini. Hal ini berdampak pada kebocoran dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah retina, serta perubahan pada aliran darah dan fungsi penglihatan.^{34,35}

Disfungsi selular pada retinopati diabetik merupakan proses stres oksidatif akibat hiperglikemia kronis. Stres oksidatif merupakan keadaan dimana terbentuknya ROS dalam jumlah berlebihan atau atom oksigen yang tidak stabil. Stres oksidatif juga mengaktifkan jalur metabolik berupa metabolisme jalur aldose reduktase, jalur polyol, akumulasi AGEPs, jalur protein kinase C, jalur biosintesis hexosamine, gangguan ekspresi VEGF, dan *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1), dan disfungsi mitokondria yang mengarah ke peningkatan severitas retinopati diabetik. Hiperglikemia juga menginduksi aktivasi NADPH oksidase dan aktivasi mikroglia yang juga berkontribusi meningkatkan stres oksidatif.^{34,35}

2.4.2.1. Teori Metabolisme Jalur Aldose Reduktase

Peningkatan kadar glukosa intraseluler dapat menyebabkan peningkatan aktivasi metabolisme jalur aldose reduktase. Aldose reduktase menggunakan NADPH sebagai kofaktor untuk mereduksi gula aldosa menjadi derivat gula alkoholnya. Glukosa direduksi menjadi sorbitol, yang kemudian dioksidasi menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase. Namun, sorbitol dapat mengumpul dalam jumlah yang tinggi di dalam sel karena reaksi sorbitol dehidrogenase yang lambat dan sorbitol yang terakumulasi tidak mudah menyeberangi membran plasma ke ruang ekstraseluler. Pada kondisi normoglikemia, jalur aldose reduktase tidak aktif karena glukosa memiliki afinitas rendah terhadap aldose reduktase. Namun, pada kondisi hiperglikemia, jalur aldose reduktase menjadi

aktif setelah jalur enzimatis lain dalam metabolisme glukosa jenuh. Epitel lensa menghasilkan kadar aldose reduktase yang tinggi, dan akumulasi sorbitol diduga menyebabkan perkembangan katarak pada diabetes. Stres osmotik telah diusulkan sebagai mekanisme di mana peningkatan sorbitol intraseluler menyebabkan perubahan patologis yang terlihat pada diabetes.³⁶

2.4.2.2. Teori *Advanced Glycation End-Product* (AGEPs)

Keadaan glukosa intraseluler tinggi memicu peningkatan produksi *Advanced Glycosylation End-Products* (AGEPs) yang berikatan dengan reseptor di permukaan sel. AGEPs adalah produk berupa kumpulan protein, lipid, dan asam nukleat yang mengalami modifikasi ireversibel oleh gula tereduksi atau produk turunannya. Selanjutnya, reaksi kimia awal dikenal sebagai glikosilasi awal dan melibatkan pengikatan non-enzimatis protein intra dan ekstraseluler menyebabkan gangguan fungsi berbagai protein, kolagen, serta protein intraseluler, menyebabkan aterosklerosis, disfungsi glomerular, disfungsi endotel, dan gangguan komposisi matriks ekstraseluler.^{36,37}

Hiperglikemia juga meningkatkan metabolisme glukosa melalui jalur polyol yang berhubungan dengan aldose reduktase. Hiperglikemia meningkatkan pembentukan diasilgliserol, mengaktifasi protein kinase C, merusak transkripsi gen fibronektin, kolagen tipe 4, protein kontraktil, dan protein matriks ekstraseluler di sel endotel dan neuron. Selain itu, hiperglikemia juga meningkatkan jalur hexosamine yang menghasilkan fructose-6-phosphate, menyebabkan gangguan fungsi glikosilasi protein, seperti endothelial nitric oxide synthase atau mengubah ekspresi gen transforming growth factor β (TGF- β) atau

plasminogen activator inhibitor-1. Mekanisme-mekanisme ini menyebabkan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) atau superoksida di mitokondria. ROS merupakan produk akhir dari berbagai jalur tersebut.^{37,38}

2.4.2.3. Teori *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI)

Salah satu teori tertua menyatakan bahwa hiperglikemia kronis menyebabkan komplikasi diabetes dengan meningkatkan stres oksidatif. Jalur metabolisme glukosa biasanya melalui glikolisis dan siklus asam trikarboksilat, yang terjadi di mitokondria dan menghasilkan bahan reduksi yang digunakan untuk sintesis adenosin trifosfat melalui fosforilasi oksidatif. Namun, produk samping dari fosforilasi oksidatif termasuk radikal bebas, seperti anion superoksida, yang produksinya meningkat oleh tingkat glukosa yang tinggi. Radikal bebas dapat merusak DNA mitokondria serta protein seluler dan juga dihasilkan oleh oksidasi oto-glukosa. Stres oksidatif yang meningkat juga mengurangi kadar nitrit oksida, mempromosikan adhesi leukosit ke endotelium dan mengurangi fungsi penghalang sel endotel, serta merusak protein seluler.³⁶

Stres oksidatif juga dapat mengaktifkan PKC dengan meningkatkan pembentukan diasilgliserol (DAG). Pasien diabetes memiliki kadar antioksidan yang lebih rendah, seperti vitamin C, vitamin E, dan glutathione, meskipun hasil ini belum dapat diproduksi secara pasti oleh peneliti lain. Namun, penanda stres oksidatif lainnya, seperti lipoprotein densitas rendah teroksidasi dan isoprostane urin, meningkat pada pasien diabetes.³⁶

2.4.2.4. Apoptosis sel retina dan sel kapiler retina

Sel-sel retina dan sel kapiler retina pada penderita diabetes mengalami apoptosis yang dipercepat sebelum terdeteksinya perubahan histopatologis yang khas dari retinopati diabetik. Meskipun mekanisme pasti untuk apoptosis yang dipercepat ini belum pasti, studi telah menunjukkan keterlibatan kaspase yang diaktifkan oleh stres oksidatif dan aktivasi faktor transkripsi proinflamasi NF- κ B melalui kinases Raf-1 dalam kematian sel retina.³⁹

Hiperglikemia dapat berkontribusi pada stres oksidatif dengan menghasilkan ROS secara langsung atau dengan mengganggu keseimbangan oksidasi-reduksi seluler. Stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yang telah banyak diteliti, termasuk peningkatan aliran jalur poliol, peningkatan pembentukan endproduk glikasi lanjut (AGEP) intraseluler, aktivasi protein kinase C (PKC), dan gangguan jalur biosintesis heksosamin. Overproduksi superoksida oleh rantai transportasi mitokondria telah diusulkan sebagai akar penyebab yang mungkin untuk perubahan metabolisme ini.³⁹

Jalur polyol mengurangi gula menjadi alkohol gula (polyol) mereka masing-masing melalui reaksi dengan aldose reductase secara tergantung pada NADPH. Baik glukosa maupun metabolit glukolitik dari glukosa, seperti gliseraldehida-3-fosfat, berfungsi sebagai substrat bagi aldose reductase. Oleh karena itu, hiperglikemia menyebabkan peningkatan aliran jalur poliol dan peningkatan stres redoks melalui konsumsi NADPH, sebuah koenzim penting untuk regenerasi antioksidan intraseluler glutation (GSH). Dengan mengurangi jumlah GSH bebas, jalur poliol dapat meningkatkan kerentanan sel terhadap cedera oksidatif.³⁹

2.4.3 Penipisan Lapisan Retina

Manifestasi klinis klasik retinopati diabetik biasanya ditandai dengan mikroaneurisma dan perdarahan kecil pada tahap awal penyakit, Oleh karena itu selama ini retinopati diabetik secara utama dianggap sebagai vaskulopati. Namun, penelitian klinis dan eksperimental terkini telah mengungkapkan bahwa neurodegenerasi retina dengan apoptosis sel saraf dan glia di retina hadir pada mata penderita diabetes bahkan sebelum terdeteksinya secara klinis vaskulopati dan perkembangan mikroaneurisma dan perdarahan.⁴⁰

Mekanisme molekuler yang terlibat dalam neurodegenerasi retina pada diabetes sangat kompleks. Terdapat kombinasi faktor-faktor pada mata yang terlibat, seperti peningkatan stres oksidatif, kehilangan faktor neuroprotektif, peningkatan peradangan, eksitotoksisitas glutamat, serta faktor-faktor sistemik lainnya termasuk hiperglikemia, dislipidemia, dan kekurangan insulin. Semua faktor ini berperan dalam terjadinya kerusakan pada sel-sel saraf di retina penderita diabetes.²⁷

Temuan klinis klasik retinopati diabetik adalah perubahan vaskular, namun, perubahan neurodegeneratif struktural dan morfologis telah terbukti ada dalam retinopati diabetik. Apoptosis sel saraf, reaktivitas glia, dan penipisan ketebalan lapisan retina pada tahap awal retinopati diabetik telah dilaporkan bahkan sebelum adanya tanda kerusakan vaskular. Deteksi dini perubahan morfologis/mikrostruktural yang terkait dengan retinopati diabetik yang terjadi sebelum perubahan morfologis retina mungkin sangat penting untuk mencegah

retinopati diabetik.⁴⁰

Ketebalan makula dan ketebalan RNFL dapat menunjukkan tanda awal perubahan dari perkembangan mikrovaskulopati terkait diabetes. Studi Mohd-Ilham *et al.* menunjukkan adanya perbedaan ketebalan RNFL dan ketebalan makula antara anak dengan DM tipe 1 dengan anak yang sehat di Asia Tenggara. Hasil ini mendukung bahwa terjadi proses penipisan dari makula pada 5 tahun pertama diabetes. Penipisan pada ketebalan RNFL menggambarkan bahwa perubahan lapisan neuroretinal terjadi sebelum evidens klinis mikrovaskular dapat dideteksi. Hal ini mendukung hipotesis bahwa proses neurodegenerasi akan mendahului retinopati diabetik yang dapat dideteksi. Penipisan RNFL terjadi karena vaskulopati menyebabkan iskemia retinal.⁴¹

Studi mengemukakan bahwa perubahan neuron retina dapat terjadi pada mata penderita diabetes sebelum adanya tanda-tanda klinis vaskulopati retina yang dapat dideteksi. Perubahan neuron retina yang ditunjukkan oleh perubahan ketebalan lapisan RNFL di daerah makula dan peripapil, berkorelasi dengan durasi DM dan kadar HbA1c. Berdasarkan temuan ini, dapat disarankan bahwa pengukuran ketebalan makula dan RNFL secara selektif dapat menjadi indikator yang berguna untuk deteksi dini retinopati diabetik. Selain itu, beberapa penilaian klinis lain terkait fungsi retina seperti sensitivitas kontras dan tes elektrofisiologi dapat melengkapi pengukuran SD-OCT dalam kasus-kasus ini. Penelitian ini menyarankan agar anak-anak dengan tipe 1 DM menjalani penilaian SD-OCT terhadap ketebalan RNFL dan makula setidaknya setiap tahun sebagai bagian dari pemantauan perkembangan diabetik retinopati. Interval ini dapat dipercepat untuk

pasien diabetes dengan tipe 1 DM jangka panjang dan/atau kadar HbA1c yang lebih tinggi, walau kedepannya dibutuhkan studi lebih lanjut untuk membantu menentukan protokol deteksi dini retinopati pra-klinis.⁴⁰

Omer Karti *et al* menemukan terdapat penipisan ketebalan RGC pada pasien DM tipe 1 yang belum memiliki manifestasi mikrovaskular retinopati diabetik. Penipisan ini berhubungan dengan kadar HBA1 C pada pasien yang mewakili status kontrol metabolik DM pasien tersebut. Dengan demikian pengukur RGC dapat menjadi indikator untuk memantau perkembangan penyakit pada saat pre-retinopati diabetik.²⁷

Selain pada retinopati diabetik, penipisan RNFL dan RGC juga dapat ditemukan pada kelainan mata lain. Miopia tinggi dapat berpengaruh menyebabkan penipisan dari lapisan RGC dan RNFL. Penipisan RNFL dan RGC juga dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit glaukoma dan penipisan akan bertambah seiring progresivitas dari penyakit. Neuropati optik juga dapat menyebabkan penipisan pada RNFL dan RGC pada pasien. Beberapa penyakit neurodegeneratif seperti penyakit alzheimer dan penyakit parkinson ditemukan juga memperlihatkan manifestasi penipisan baik pada RGC ataupun RNFL.^{42,43,44,45}

2.5 Skrining Retinopati Diabetik

Skrining untuk retinopati menurut *International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes* dianjurkan pada semua pasien DM tipe 1 yang telah berusia di atas 11 tahun setelah durasi 2 tahun penyakit, atau mulai dari usia 9 tahun apabila durasi penyakit telah 5 tahun. Pasien DM tipe 1 dengan faktor risiko tambahan (seperti adanya riwayat keluarga dengan retinopati, hipertensi, atau

kebiasaan merokok) mungkin perlu dilakukan skrining lebih awal. Pasien DM tipe 1 yang belum memiliki tanda-tanda retinopati perlu dilakukan skrining setiap tahun. Namun, jika pasien telah menunjukkan tanda-tanda retinopati ringan atau sedang, maka pemeriksaan dapat dilakukan setiap 6-12 bulan tergantung pada keparahan retinopati.³⁴

2.6 Optical Coherence Tomography

Optical Coherence Tomography (OCT) adalah suatu teknologi pencitraan diagnostik yang dapat menghasilkan gambaran struktur jaringan intraokular dengan resolusi tinggi dalam tiga dimensi (Gambar 2.4). Alat ini pertama kali ditemukan oleh James Fujimoto dan timnya di laboratorium optik Massachusetts Institute of Technology pada tahun 1980. Saat ini, OCT merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang sangat penting dalam bidang oftalmologi.^{46,47}

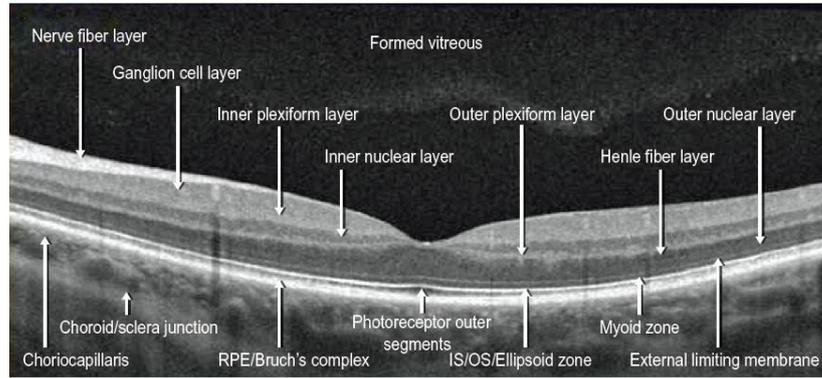
Pemeriksaan OCT dilakukan dengan menggunakan prinsip dasar interferometri gelombang cahaya yang koheren. Interferometer memisahkan cahaya menjadi dua bagian yang kemudian dipantulkan kembali secara bersamaan untuk menghasilkan interferensi. Cahaya yang digunakan pada pemeriksaan OCT memiliki karakteristik puncak gelombang yang sejajar. Cahaya yang ditembakkan akan melewati splitter dan terbagi ke reference mirror dan mata. Cahaya yang dipantulkan oleh mata akan berinterferensi dengan cahaya yang dipantulkan oleh reference mirror dan kemudian dideteksi oleh foto detektor dan diproses oleh komputer. Dari pengukuran echo time delay, jarak dan dimensi dari struktur intraokular dapat ditentukan. Kualitas gambar dari hasil pemeriksaan OCT dilihat dari signal strength yang memiliki rentang nilai dari 0 sampai 10. Signal strength

yang lebih besar dari 6 mengindikasikan hasil kualitas gambar yang baik, sedangkan signal strength yang kurang dari 6 mengindikasikan hasil kualitas gambar yang buruk.^{46,47,48}



Gambar 2.4 Cirrus HD-OCT.⁴⁸

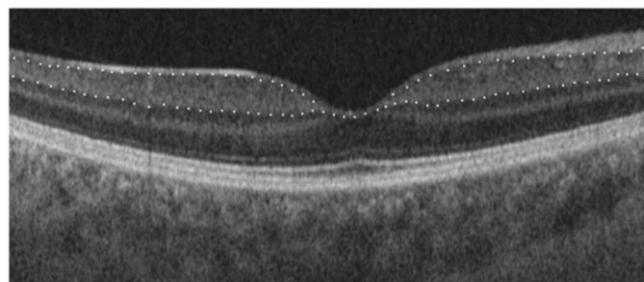
OCT menghasilkan gambaran cross-sectional dari pantulan cahaya pada struktur yang berbeda di dalam bola mata. Reflektifitas dari jaringan bergantung pada kekuatan sinyal yang dipantulkan oleh jaringan tersebut. Jaringan dengan reflektifitas yang tinggi akan menghasilkan warna terang, sementara jaringan dengan reflektifitas yang rendah akan berwarna gelap (Gambar 2.5). Lapisan jaringan intraokular juga dapat diidentifikasi dari perbedaan warna yang terbentuk pada hasil pencitraan OCT. Warna merah-kuning merepresentasikan area dengan refleksi optik yang maksimal, sedangkan warna biru-hitam merepresentasikan area dengan sinyal yang minimal.^{46,47}



Gambar 2.5 Gambaran *cross sectional* lapisan retina.⁴⁶

2.7 Ganglion Cell – Inner plexiform Layer (GC-IPL) Thickness

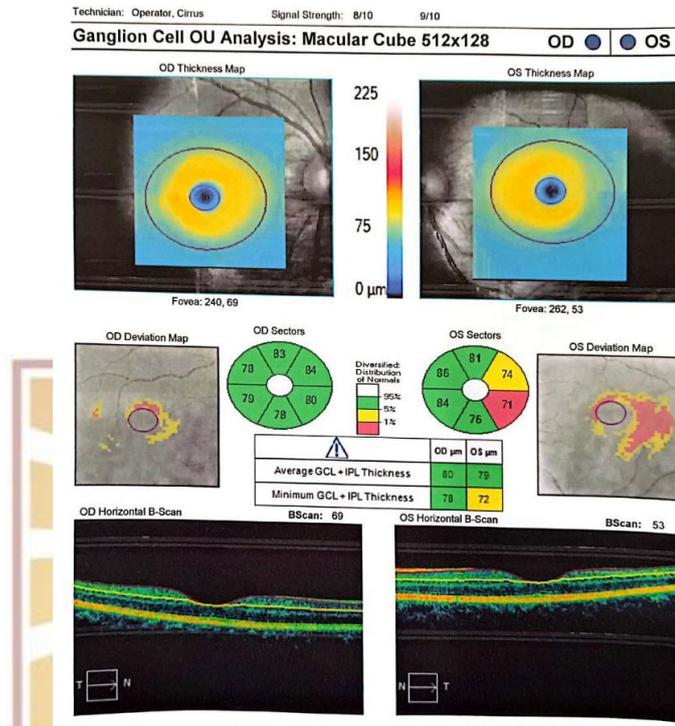
Pemeriksaan *Ganglion Cell – Inner Plexiform layer (GC-IPL) thickness* dengan OCT dilakukan dengan analisis sel ganglion di daerah makula (Gambar 2.6). Pemeriksaan ini digunakan sebagai deteksi dan follow up berbagai kelainan pada retina seperti glaukoma, kompresif optik neuropati, dan neuropati herediter. Pemeriksaan GC-IPL memiliki hasil yang reliabel dan *repeatable*, namun pada alat OCT belum ada parameter pada kelompok usia anak.⁴⁹



Gambar 2.6. Lapisan *ganglion cell – inner plexiform layer (GC-IPL)*.⁵⁰

Pemeriksaan OCT dilakukan dengan pengambilan gambar *Macular Cube* 512x128. Setelah dilakukan protokol pemeriksaan, hasil di analisis dengan algoritma analisis segmen GC-IPL. Analisis segmen ini akan secara otomatis

mengukur ketebalan retina hanya pada lapisan *ganglion cell* dan *inner plexiform layer* (Gambar 2.7).⁴⁹



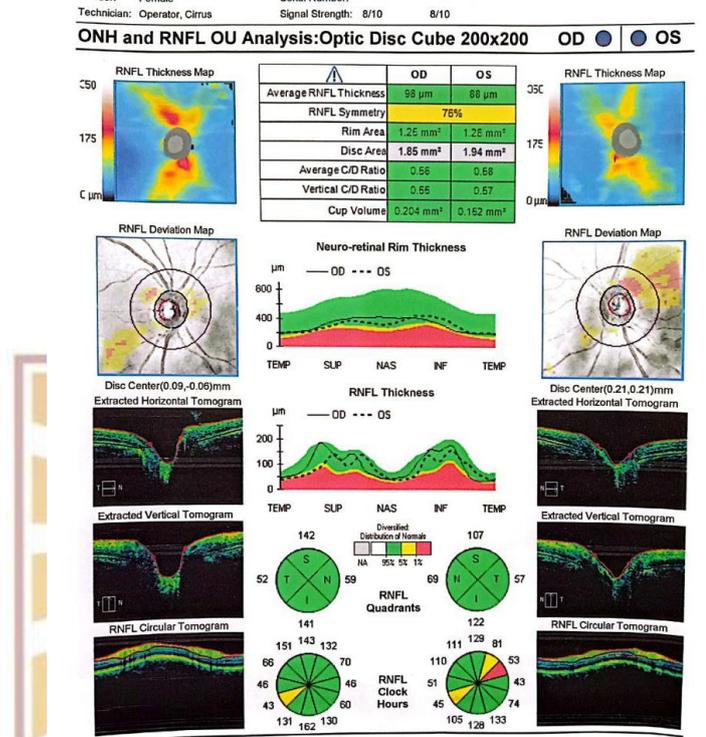
Gambar 2.7. Ganglion Cell Analysis pada Cirrus OCT

Pada analisis nantinya ketebalan GC IPL akan diukur pada sektor individual pada kuadran superotemporal (ST) superior (S), superonasal (SN), inferonasal (IN), Inferior (I), Inferotemporal (IT). Alat OCT kemudian akan langsung melakukan analisis algoritma untuk menghasilkan nilai *average GC-IPL* dan *minimum GC-IPL*.⁴⁹

2.8 Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Thickness

Pemeriksaan RNFL dilakukan dengan analisis ketebalan sel RNFL melalui scan dan dilakukan pada daerah sekitar nervus optikus (Gambar 2.8). Pemeriksaan ini menggambarkan apabila telah terjadi kerusakan akson pada nervus optikus.

Pada anak manfaat lain pemeriksaan ini adalah deteksi dan monitoring glaukoma.⁴⁹

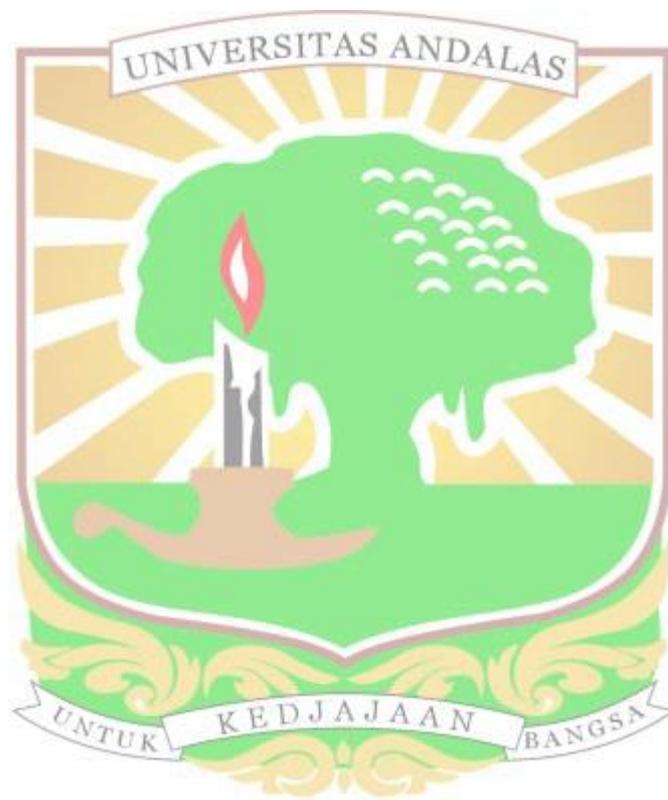


Gambar 2.8. RNFL Analysis pada Cirrus OCT

Pemeriksaan RNFL dilakukan dengan teknik scan *Optic Disc Cube* 200x200. Scan akan memberikan gambaran parameter pada papil dan ketebalan RNFL peripapil. Analisis OCT akan secara otomatis mengidentifikasi titik pusat nervus optikus dan memberikan B-Scan pada lingkaran artifisial di sekitar pupil dengan diameter 3,46 mm dari titik pusatnya.⁵¹

Sistem akan mengkalkulasikan ketebalan RNFL pada tiap titik dari lingkaran tersebut dan membentuk grafik ketebalan RNFL, serta menampilkan pemetaan ketebalan RNFL pada tiap kuadran (temporal, superior, nasal, dan

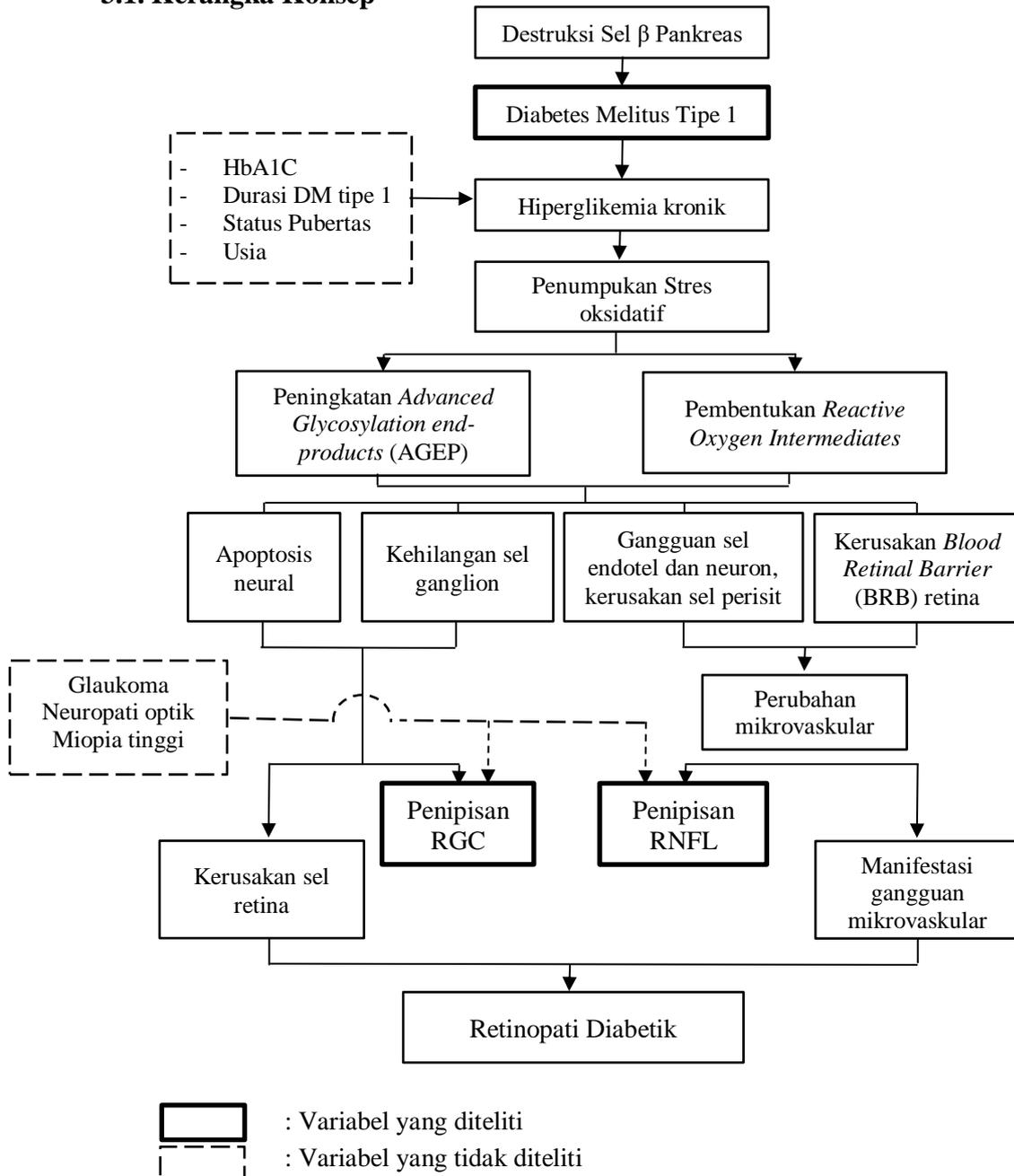
inferior), dan sektor individual yang dibagi 12 arah jarum jam. Algoritma pada OCT juga akan mengkalkulasikan *average RNFL thickness* dan *RNFL symmetry* secara otomatis dan ditampilkan pada hasil analisis.⁵¹



BAB 3

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka Konsep

3.2 Definisi Operasional

1. DM Tipe 1 anak

- a. Definisi: Kelainan defisiensi insulin absolut akibat kerusakan sel beta pankreas yang dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia. Diagnosis DM ditegakkan dengan pemeriksaan gejala klinis diabetes melitus serta dikonfirmasi dengan pemeriksaan gula darah dan pemeriksaan HbA1C dan dimasukkan kedalam kriteria diagnosis DM. Pemeriksaan autoantibodi dan marker dilakukan untuk membedakan jenis DM, dimana DM tipe 1 ditegakkan apabila terdapat marker C-peptide ataupun autoantibodi anti-GAD, anti-IA2, anti-insulin, dan anti-ZnT8.
- b. Cara ukur: Data Rekam medis pasien dengan diagnosis diabetes melitus diambil dari rekam medis elektronik pasien
- c. Alat ukur: Status rekam medis elektronik
- d. Hasil Ukur:
 - DM Tipe 1
- e. Skala Ukur: Kategorik

2. Ketebalan Lapisan Retina

3.a. Retinal Ganglion Cell Layer (RGC)

- a. Definisi: Lapisan retina yang diukur ketebalan rata-rata nya dengan menggunakan SD-OCT. Ketebalan lapisan RGC ditentukan dengan pengukuran *GC-IPL Thickness*
- b. Alat Ukur: Cirrus SD-OCT

c. Hasil ukur: nilai *Average GCL+IPL Thickness* dalam satuan μm

d. Skala Ukur: numerik

3.b. Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)

a. Definisi: Lapisan retina yang dapat diukur ketebalannya dengan menggunakan SD-OCT pada regio inferior, superior, nasal, dan temporal, serta didapatkan nilai rata rata dari keempat kuadran tersebut sebagai nilai *average RNFL Thickness*

b. Alat Ukur: Cirrus SD-OCT

c. Hasil ukur: nilai *Average RNFL Thickness* dalam satuan μm

d. Skala Ukur: numerik

3.3 Hipotesis

- Nilai rerata ketebalan RGC pasien DM tipe 1 lebih tipis dibandingkan anak tanpa DM tipe 1
- Nilai rerata ketebalan RNFL pasien DM tipe 1 lebih tipis dibandingkan anak tanpa DM tipe 1



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Mata RSUP dr. M Djamil Padang, yang dilaksanakan mulai dari Bulan November 2023.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi: Semua pasien anak yang sudah didiagnosis DM Tipe 1 oleh dokter Spesialis Anak dan pasien kontrol tanpa DM tipe 1.

Sampel: Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien anak adalah pasien dengan usia paling tinggi 18 tahun (menurut *United Nations Convention on the Rights of the Child* tahun 1989).⁵² Selanjutnya sampel penelitian dibagi menjadi kelompok DM tipe 1 kelompok kontrol.

- Kelompok DM tipe 1 adalah pasien yang telah didiagnosis DM tipe 1 oleh ahli endokrinologi anak.
- Kelompok kontrol adalah anak yang tidak mengidap diabetes melitus dan memiliki karakteristik memenuhi kriteria inklusi sebagai kontrol pasien DM tipe 1.

Pemilihan sampel adalah berdasarkan teknik *consecutive sampling*, yaitu mengambil sampel yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

Penentuan besar sampel dilakukan berdasarkan perhitungan statistik dengan menetapkan taraf kepercayaan 95%. Perkiraan besar sampel minimal untuk setiap kelompok ditentukan dengan menggunakan rumus penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan dua kelompok, yaitu:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

$n_1 = n_2$ = jumlah sampel minimal di tiap kelompok

Z_α = derivat baku α (1,96 adalah nilai untuk derajat kepercayaan 95%)

Z_β = derivat baku β (0,84 adalah nilai untuk derajat kepercayaan 95%)

S = simpangan baku kelompok (dari kepustakaan) = 5,13

$X_1 - X_2$ = selisih rerata minimal yang dianggap bermakna = 4,29

Berdasarkan rumus tersebut, maka jumlah sampel minimal adalah

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(1,96 + 0,84) 5,13}{4,29} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 22,42 \approx 23 \text{ sampel}$$

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah sampel minimal untuk setiap kelompok pasien DM tipe 1 dan kelompok tanpa DM adalah 23 mata. Setiap subjek penelitian dilakukan pemeriksaan pada kedua matanya, dan yang dimasukkan ke dalam penelitian adalah mata dengan hasil pemeriksaan SD-OCT dengan *signal strength* terbaik.

4.3.1 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yaitu dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu mengambil sampel yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel

4.4.1 Kriteria Inklusi

1. Usia subjek penelitian 10-18 tahun untuk menghomogenkan sampel.
2. Pasien baru atau pasien lama yang sudah didiagnosis DM tipe 1 oleh dokter spesialis anak yang datang ke poliklinik RSUP dr. M Djamil Padang
3. Subjek kelompok kontrol, yaitu anak dengan usia 10-18 tahun dengan menyesuaikan dengan kelompok sampel
4. Subjek penelitian dan orang tua/ wali pasien bersedia ikut serta dalam penelitian dan menyanggupi mematuhi aturan pemeriksaan yang akan dilakukan.
5. Pada pemeriksaan didapatkan segmen anterior dan pemeriksaan foto fundus didapatkan segmen posterior normal.

4.4.2 Kriteria Eksklusi

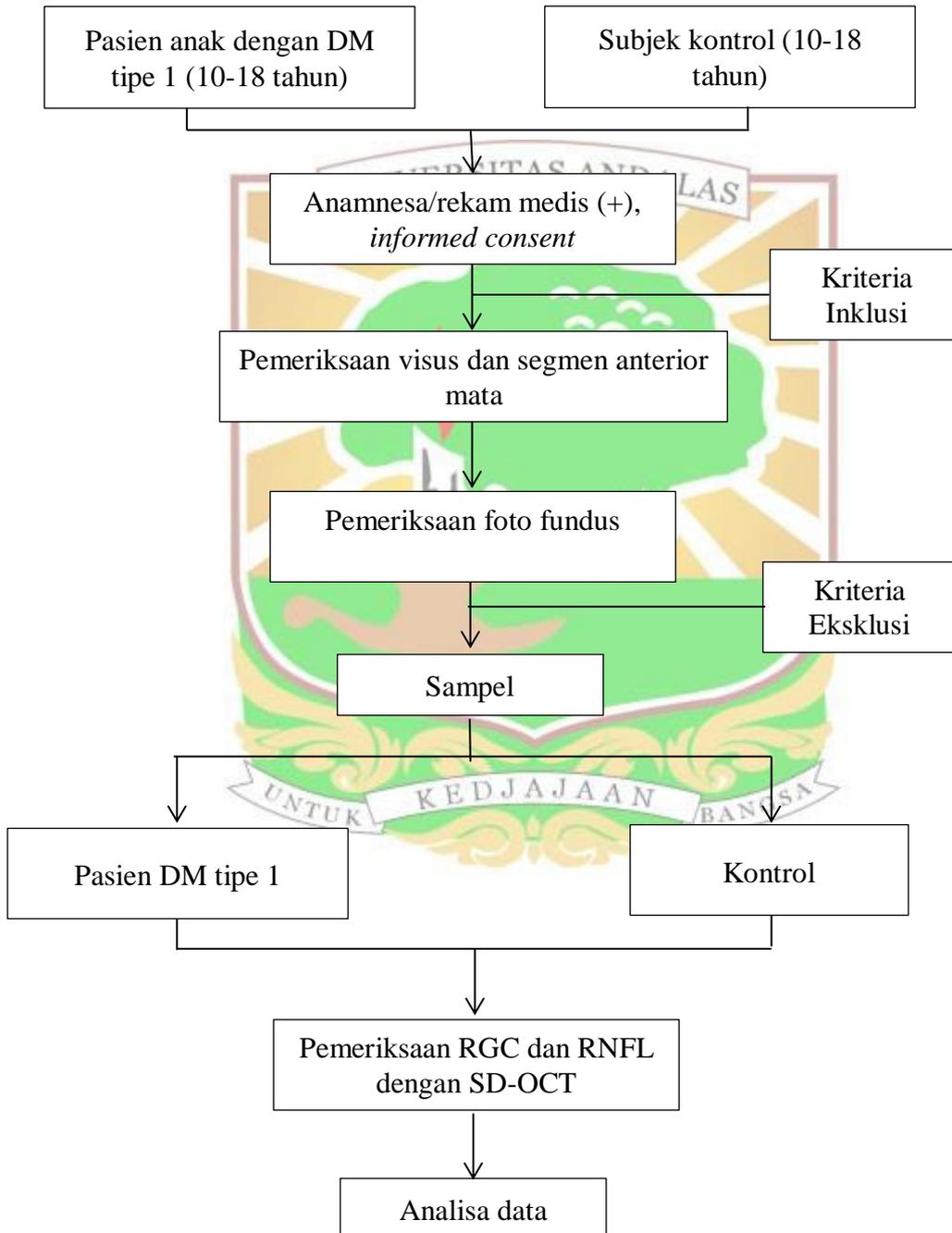
1. Miopia >5D
2. Mempunyai kelainan pada segmen posterior mata, seperti edema makula, neuropati optik, atau glaukoma.
3. Terdapat kekeruhan media refraksi sehingga tidak dapat melakukan pemeriksaan OCT
4. Terdapat infeksi atau inflamasi segmen anterior.

4.5 Bahan dan Alat

1. Snellen merk UNICOS
2. *Autorefractometry* merk Shin-nippon
3. *Penlight*

4. Slit lamp merk Carl Zeiss Meditec
5. Foto fundus non-portabel merk Centervue, DRS
6. Cirrus SD-OCT merk Carl Zeiss Meditec

4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.7 Cara dan Prosedur Kerja

- a. Pemeriksa melakukan kerjasama dengan RSUP dr M. Djamil Padang dalam memfasilitasi alat dan sampel pemeriksaan
- b. *Informed consent* subjek penelitian. Sebelum dilakukan pemeriksaan terhadap sampel yang memenuhi kriteria, diterangkan terlebih dahulu mengenai tujuan penelitian dan meminta persetujuannya menjadi subjek dalam penelitian ini
- c. Setelah mendapat persetujuan, identitas pasien dicatat termasuk nama, usia, jenis kelamin, tempat tinggal, dan nomor telepon yang dapat dihubungi
- d. Pemeriksaan dimulai dengan tajam penglihatan, dilakukan secara monokular bergantian dengan koreksi terbaik, masing masing mata diperiksa pada jarak 6 meter dari papan snellen
- e. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan slit lamp, apabila ditemukan kelainan pada segmen anterior maka subjek akan di eksklusi
- f. Dilakukan pemeriksaan segmen posterior menggunakan foto fundus. Hasil pemeriksaan foto fundus disimpan dalam format jpeg dan dicetak serta dianalisis oleh dokter mata subspecialis Pediatrik Oftalmologi. Apabila terdapat kelainan pada segmen posterior maka subjek akan dieksklusi
- g. Sampel dikelompokkan berdasarkan status DM nya menjadi 2 kelompok, kelompok DM tipe 1 dengan kelompok kontrol.
- h. Pengukuran RGC dan RNFL dilakukan dengan menggunakan SD-OCT dengan metode 200x200 Optic Disc Cube scan dan 512x128 Macular Cube scan. Pemeriksaan dilakukan di ruangan gelap dengan rentang waktu antara 09.00-15.00 wib. Cara pemeriksaannya dengan meminta pasien duduk menghadap OCT, meletakkan dagu dan dahi pada sandarannya, dan posisi duduk pasien dibuat senyaman mungkin. Pasien diminta untuk melihat titik fiksasi berupa sinar

berwarna hijau. Selanjutnya pemeriksa melakukan optimize dan capture saat layar OCT sudah fokus.

- i. Hasil OCT terbaik dengan *signal strength* ≥ 6 disimpan. Nilai ketebalan RNFL dan RGC diukur dengan melihat hasil pengukuran rerata ketebalan RGC (*average GC-IPL thickness*) dan rerata ketebalan RNFL (*average RNFL Thickness*) pada pemeriksaan. Hasil pemeriksaan SD-OCT terbaik dicetak dan dianalisis oleh dokter mata subspesialis Pediatrik Oftalmologi.
- j. Semua hasil penelitian dicatat dalam status khusus penelitian.
- k. Setelah sampel data penelitian tercukupi, dilakukan pengolahan secara statistik.

4.8 Pengolahan dan Analisa Data

Pengolahan data dilakukan secara komputerisasi dalam bentuk tabel dan rerata standar deviasi. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk data kategorik menilai status dengan atau tanpa DM tipe 1 dan numerik menilai rerata ketebalan RGC dan rerata ketebalan RNFL. Data variabel kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase, sedangkan variabel numerik disajikan dalam bentuk tabel dengan rerata standar deviasi. Setelah itu dilakukan analisis data dengan SPSS 25.

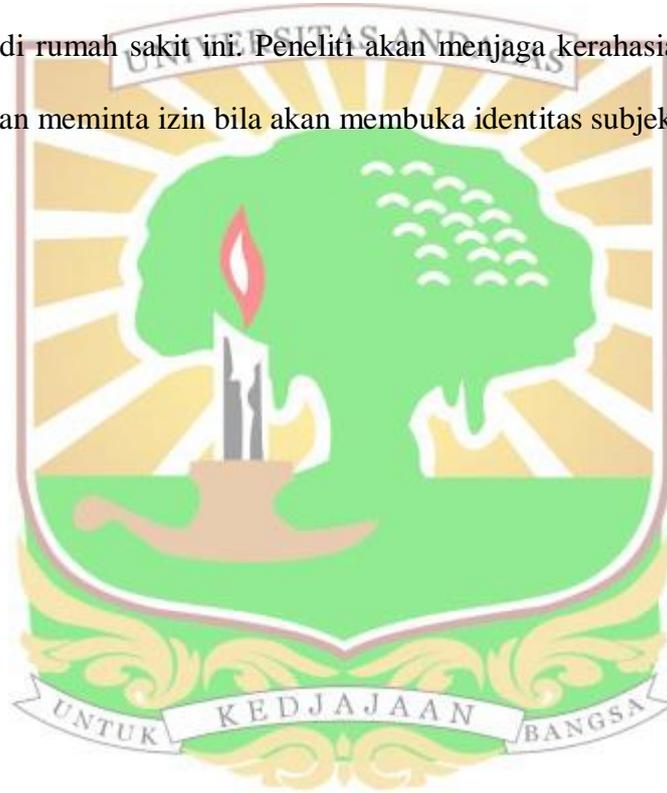
Data penelitian dilakukan uji normalitas data kemudian dianalisis dengan menggunakan uji T tidak berpasangan bila data terdistribusi normal dengan kemaknaan hasil uji berdasarkan nilai $p < 0,05$. Bila sebaran tidak normal, uji yang digunakan adalah uji Mann Whitney.

4.9 Identifikasi Variabel

Variabel bebas pada penelitian ini adalah status DM tipe 1, sedangkan variabel terikat adalah rerata ketebalan RGC dan rerata ketebalan RNFL.

4.10 Etika Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik mata RSUP dr. M. Djamil Padang setelah mendapatkan *ethical clearance* dari tim komisi etik penelitian RSUP dr. M. Djamil Padang. Penderita penyakit DM tipe 1 dan keluarganya akan diminta persetujuan untuk bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani informed consent, setelah mendapatkan penjelasan tentang penelitian ini. Subjek penelitian bebas menolak atau keluar dari penelitian serta tetap mendapatkan pelayanan / pengobatan yang sesuai dengan protokol di rumah sakit ini. Peneliti akan menjaga kerahasiaan (identitas tidak dipublikasikan) dan meminta izin bila akan membuka identitas subjek.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Subjek penelitian ini adalah anak dengan usia 10 hingga 18 tahun yang dibagi menjadi kelompok anak dengan DM tipe 1, dan kelompok anak tanpa DM tipe 1. Proses pengumpulan data dilakukan dari bulan November 2023 – Desember 2023 dan pemilihan subjek adalah berdasarkan teknik *consecutive sampling*.

Sampel penelitian ini terdiri dari 23 sampel dari kelompok anak dengan DM tipe 1 dan 23 sampel dari kelompok anak tanpa DM tipe 1 yang sudah termasuk kepada kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi Karakteristik sampel pasien yang dijadikan subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, durasi menderita DM tipe 1, serta kadar HbA1C pada pemeriksaan terakhir. Karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1.1. Karakteristik pasien DM Tipe 1 dan Kontrol

	Status diabetes pasien		P
	Dengan DM tipe 1 (n=)	Kontrol (n=)	
Usia			
Rata-rata (tahun)	13±1,94	14±1,7	0.476
Jenis kelamin			
Laki-laki	7 (30,4%)	10 (43,5%)	0,359
Perempuan	16 (69,6%)	13 (56,5%)	
Durasi DM Tipe 1			
<3 Tahun	9 (39,1%)		
≥3 Tahun	14 (60,9%)		
Kadar HbA1C			
<7.5 mg/dL	4 (17,4%)		
≥7.5 mg/dL	19 (82,6%)		

Berdasarkan Tabel 5.1.1. dapat dilihat bahwa sampel penelitian rata rata pada pasien adalah $13 \pm 1,94$ tahun pada kelompok dengan DM tipe 1 dan $14 \pm 1,7$ tahun pada kelompok tanpa DM tipe 1. Pada kedua kelompok, jenis kelamin perempuan merupakan jenis kelamin yang terbanyak, yaitu sebanyak 16 orang (69,6%) pada kelompok pertama dan 13 orang (56,5%) pada kelompok kedua. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada umur dan jenis kelamin antara dua kelompok (nilai $p > 0,05$)

Pada kelompok anak dengan DM tipe 1, sebanyak 14 sampel (60,9%) telah menderita DM tipe 1 dengan durasi ≥ 3 tahun. Pada kelompok anak dengan DM tipe 1, sebanyak 19 orang (82,6%) memiliki kadar HbA1C $\geq 7,5$ mg/dL.

Tabel 5.1.2. Nilai Rerata Ketebalan RGC dan Rerata Ketebalan RNFL Pada Penderita DM Tipe 1 dan Kontrol

Pasien	Rerata Ketebalan RGC ($n \pm SD$)	Rerata Ketebalan RNFL ($n \pm SD$)
Dengan DM tipe 1	$83,48 \pm 3,75$	$102,83 \pm 11,80$
Kontrol	$86,70 \pm 4,86$	$100,96 \pm 10,97$

Nilai rerata ketebalan RGC dan ketebalan RNFL diperoleh dari pemeriksaan SD-OCT melalui program *optic disc cube scan 200x200: ONH and RNFL analysis* dan *Ganglion Cell OU analysis: Macular cube 512x128*. Dari Tabel 5.1.2. disajikan hasil pengukuran ketebalan RGC dan ketebalan RNFL. Data dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* didapatkan data berdistribusi normal.

5.2. Perbandingan Rerata Ketebalan RGC Antar Kelompok

Dari Tabel 5.2. disajikan hasil pengukuran *GC-IPL thickness*. Hasil uji statistik masing masing kelompok dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Perbandingan Rerata Ketebalan RGC pada penderita DM Tipe 1 dan Kontrol

Pasien	Rerata Ketebalan RGC(n±SD)	<i>p value</i>
Dengan DM tipe 1	83,48 ± 3,75	0.016
Kontrol	86,70 ± 4,87	

Uji T tidak berpasangan (nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna)

Pada tabel 5.2 didapatkan nilai rerata ketebalan RGC yang lebih tipis pada kelompok dengan DM tipe 1 (83,48±3,75). Perbedaan nilai pada kelompok penelitian ini bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,016$ ($p < 0,05$).

5.3. Perbandingan Rerata Ketebalan RNFL antar kelompok

Pada tabel 5.3 disajikan analisis nilai ketebalan RNFL antar kelompok.

Tabel 5.3. Perbandingan Rerata Ketebalan RNFL pada Penderita DM Tipe 1 dan Kontrol

Pasien	Rerata Ketebalan RNFL (n±SD)	<i>p value</i>
Dengan DM tipe 1	102.83 ± 11,80	0,581
Kontrol	100,96 ± 10,97	

Uji T tidak berpasangan (nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna)

Pada penelitian ini, perbedaan nilai pada kedua kelompok penelitian ini tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,581$ ($p \geq 0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Jumlah sampel penelitian adalah 23 anak dengan DM tipe 1 dan 23 anak dari kelompok kontrol tanpa DM tipe 1 dengan rentang usia antara 10-18 tahun. Dengan rerata usia yang hampir sama diharapkan faktor perancu karena perbedaan usia dapat tersingkirkan. Berdasarkan ada tidaknya riwayat DM tipe 1 pasien dibagi menjadi 2 kelompok, dengan masing masing 23 sampel dari kelompok anak dengan DM tipe 1, dan 23 sampel dari kelompok kontrol (anak tanpa DM tipe 1). Jumlah sampel penelitian ini sesuai dengan target total minimal untuk sampel penelitian. Kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam usia dan jenis kelamin.

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak subjek perempuan dengan 16 orang (69,6%). Karakteristik jenis kelamin pada penelitian ini sesuai dengan data Ikatan Dokter Anak Indonesia (2019), dimana pada tahun 2018 tercatat proporsi anak perempuan dengan DM tipe 1 lebih tinggi dibandingkan laki-laki.⁹

Secara global pada berbagai negara di dunia berdasarkan jenis kelamin ditemukan proporsi yang bervariasi pada penderita DM tipe 1. Menurut Kyvik dkk (2004), proporsi diabetes melitus tipe 1 pada anak di berbagai negara Eropa mendapatkan hasil yang berbeda beda, dimana sebagian menemukan bahwa proporsi perempuan yang mengidap DM tipe 1 lebih tinggi, sementara di negara lain ditemukan bahwa laki laki lebih banyak, Meskipun demikian, secara keseluruhan studi ini menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam proporsi penderita DM tipe 1 antara anak perempuan dan laki laki di Eropa. Penelitian oleh Roche dkk (2023), di Irlandia terdapat

proporsi yang tidak terlalu berbeda antara laki laki dengan perempuan, dimana laki laki ditemukan lebih banyak sebanyak 53% dari proporsi anak dengan DM tipe 1.^{53,54}

Usia sampel pada penelitian ini dibatasi dari usia 10 hingga usia 18 tahun, dengan nilai rata-rata usia adalah $14 \pm 1,94$. Dengan rerata usia yang hampir sama diharapkan faktor perbedaan usia dapat meminimalisir perancu pada penelitian. Studi dari Kyvik dkk (2004), mendapatkan bahwa proporsi DM tipe 1 lebih banyak pada usia anak anak dibandingkan dengan kelompok usia dewasa muda.^{52, 53}

Berdasarkan durasi DM, kelompok terbanyak yaitu 14 orang (60,9%) memiliki durasi DM tipe 1 selama lebih dari 3 tahun. Durasi menderita DM tipe 1 terlama adalah 11 tahun, dan durasi tersingkat adalah 1 tahun. Tidak terdapat pasien yang baru dikenal DM tipe 1 selama kurang dari satu tahun pada penelitian ini. DM tipe 1 merupakan penyakit kronik dengan onset yang sering kali terjadi pada masa anak-anak. DM tipe 1 bersifat multifactorial dengan faktor risiko yang multifactorial seperti diantaranya faktor lingkungan, yang mencetuskan destruksi sel beta pankreas yang merupakan reaksi *immune mediated*, sehingga onset yang variatif dan durasi DM tipe 1 yang bervariasi pada individu.⁵³

Kondisi hiperglikemia kronis yang sejalan dengan durasi DM tipe 1 menjadi faktor risiko pada kerusakan dan penipisan retina. Tanda-tanda awal DR jarang terjadi sebelum tahun ketiga hingga kelima penyakit, dengan prevalensi mencapai 50% pada tahun ke-10 Pada DM tipe 1, sebanyak 13% pasien mengalami retinopati setelah 3 tahun terkena penyakit, lalu ditemukan meningkat menjadi 90% setelah 10-15 tahun.^{16,17}

Pemilihan sampel penelitian berdasarkan metode *consecutive sampling*. Peneliti mendata sampel kelompok dengan DM tipe 1 dan kelompok kontrol lalu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut di poliklinik mata RSUP DR M. Djamil Padang sampai dipenuhi jumlah sampel yang diperlukan.

6.2. Perubahan Nilai Rerata Ketebalan RGC pada Anak dengan DM Tipe 1

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata ketebalan RGC lebih tipis pada kelompok anak dengan DM tipe 1 yaitu dengan $83,48 + 3,75$ dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu $86,70 + 4,87$. Hasil pemeriksaan OCT pada sampel penelitian ini menunjukkan perubahan berupa penipisan yang bermakna secara statistik pada kedua variabel.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Karti dkk (2017) bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada ketebalan RGC anak yang diteliti, dimana anak dengan DM tipe 1 memiliki nilai ketebalan RGC yang lebih rendah pada hampir semua kuadran. Penelitian ini menggunakan rerata ketebalan RGC dengan menilai *average GC-IPL thickness*, berbeda dengan penelitian Karti dkk, menunjukkan bahwa *average GC-IPL thickness* juga dapat menggambarkan kondisi penipisan lapisan RGC pada anak dengan DM tipe 1.²⁷

Hiperglikemia kronis pada pasien DM tipe 1 menyebabkan berbagai kelainan metabolik dan biokimia pada retina. Penipisan lapisan RGC dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti peningkatan stres oksidatif dengan adanya hiperglikemia, eksitotoksisitas glutamat, serta hilangnya faktor neuroprotektif pada retina, menyebabkan peningkatan apoptosis pada sel neural retina. Penelitian ini mengemukakan bahwa penipisan lapisan neural retina pada pasien dengan DM tipe 1 telah terjadi pada masa anak-anak.^{26,27}

Studi Amato R dkk (2022). meneliti mengenai efek hiperglikemia pada RGC pada tikus model DM tipe 1 dengan pemberian *streptozotocin (STZ)*, ditemukan bahwa RGC memiliki kerentanan tinggi terhadap stres metabolik yang disebabkan kondisi hiperglikemiknya. Sebelum terjadi kematian sel, kondisi hiperglikemia telah menyebabkan perubahan dan gangguan pada morfologi dan fungsional RGC pada tahap awal retinopati DM. Studi ini mengemukakan peranan pengobatan neuroprotektif

sebagai terapi mengingat titik penting pencegahan retinopati DM untuk mengurangi neurodegenerasi retinal. Deteksi dini kelainan neuron oleh diabetes jadi sangat penting karena intervensi tepat waktu dapat efektif dalam mencegah ketidakseimbangan neurovaskular.⁵⁵

Hasil yang sedikit berbeda didapatkan pada studi oleh Prasad dkk (2019). yang mengevaluasi perubahan RGC selama 3 tahun pada pasien DM tipe 1, ditemukan bahwa terjadi perubahan berupa penebalan lapisan RGC yang signifikan secara statistik. Hal ini dikaitkan dengan sudah mulai terjadi kerusakan neuronal akibat hiperglikemia dengan manifestasi penebalan RGC yang akan menjadi edema makula diabetik di kemudian hari, menunjukkan bahwa kelainan neuronal telah terjadi pada pasien.⁵⁶

Studi oleh Ilham dkk (2021) yang meneliti efek DM tipe 1 pada makula mendapatkan hasil berupa penipisan makula yang signifikan pada ketebalan makula subjek dengan DM tipe 1 tanpa retinopati diabetik setelah 3-5 tahun. Penipisan sektoral juga tampak terutama pada daerah superior dan nasal. Hasil ini menggambarkan adanya proses penipisan makula secara keseluruhan yang mulai terjadi setelah 3-5 tahun pertama sejak onset diabetes.⁴¹

Kondisi hiperglikemia kronis yang sejalan dengan durasi DM tipe 1 menjadi faktor risiko pada kerusakan dan penipisan retina. Hasil ini tampak pada sampel nomor 2, 15, dan 19 yang telah mengalami DM tipe 1 dengan durasi lebih dari 3 tahun, ditemukan ketebalan RGC yang cenderung lebih tipis. Namun hal yang menarik didapatkan pada sampel nomor 7 yang telah 11 tahun menderita DM tipe 1, didapatkan ketebalan RGC yang cukup tebal. Hal ini diduga walaupun durasi yang panjang namun kontrol status metabolik yang baik pada pasien sehingga lebih jarang berada pada kondisi hiperglikemia, didukung dengan kadar HbA1C 3 bulan terakhir pada pasien

dengan nilai 7,5% yang masih sesuai dengan target status metabolik pada DM tipe 1.
16,17

Retinopati diabetik telah lama dianggap sebagai penyakit mikrovaskular dan diyakini bahwa gangguan yang muncul disebabkan oleh lesi vaskular, sehingga identifikasi penyakit ini dilakukan dengan mencari manifestasi mikrovaskular. Namun sel-sel neuronal retina juga dipengaruhi secara langsung oleh kondisi hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi bahkan neurodegenerasi dan apoptosis sel-sel saraf. Perubahan neurodegeneratif yang ditemukan terjadi tanpa ditemukannya perubahan mikrovaskular, karena perubahan neurodegeneratif dan perubahan mikrovaskular bersifat independen dan tidak bergantung satu sama lain. Namun apabila keduanya telah muncul secara bersamaan, maka kedua proses ini akan saling mempengaruhi satu sama lain. Oleh karena itu, neurodegenerasi dan apoptosis sel saraf mungkin dapat menjadi target untuk pengembangan strategi intervensi terapeutik baru, tidak hanya terfokus kepada gangguan mikrovaskular saja.^{26,57,58}

Dengan ditemukannya nilai rerata ketebalan RGC yang lebih tipis pada pasien dengan DM tipe 1, penelitian ini mengemukakan bahwa nilai ketebalan RGC dapat dijadikan sebagai deteksi dini terjadinya kelainan apoptosis akibat dari hiperglikemia kronik pada DM tipe 1 sebagai temuan awal yang dapat ditemukan sebelum tampak manifestasi mikrovaskular pada retina.⁴⁰

6.3. Perubahan Nilai Rerata Ketebalan RNFL pada Anak dengan DM tipe 1

Hasil pemeriksaan nilai rerata RNFL pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik saat dibandingkan antara kelompok sampel dengan DM tipe 1 dengan kelompok kontrol. Secara teori, penurunan ketebalan RNFL pada DM tipe 1 dapat terjadi karena adanya proses nekrosis sel saraf, perubahan

vaskular, atau efek dari hiperglikemia kronis yang merusak saraf optik. Namun, temuan kami menunjukkan bahwa faktor-faktor lain mungkin berperan dalam mempengaruhi ketebalan RNFL pada DM tipe 1.

Penelitian oleh Karti dkk (2017) mendapatkan hasil yang mirip dengan penelitian ini. Pada penelitian ditemukan penipisan lapisan neuronal retina yang ditunjukkan dengan terjadinya penipisan pada lapisan RGC, namun tidak disertai dengan penipisan pada lapisan RNFL. Sedangkan bila dibandingkan dengan penelitian oleh Chen dkk (2016) yang meneliti ketebalan RNFL pada pasien DM tipe 1 yang sudah dewasa, ditemukan penipisan yang signifikan, menunjukkan bahwa penipisan RGC telah terjadi pada usia anak-anak namun penipisan RNFL baru terjadi pada onset usia pasien dewasa.^{27,59}

Hal yang berbeda didapatkan pada studi oleh Fayoumi dkk (2016). dimana pada anak dengan DM tipe 1 tanpa keterlibatan retinopati vaskular yang jelas secara klinis, didapatkan nilai RNFL yang lebih tipis pada pasien anak dengan DM tipe 1, memperlihatkan adanya perubahan neurodegeneratif pada RNFL yang terjadi sebelum tampak adanya perubahan vaskular yang nyata secara klinis. Lebih lanjut hasil pada studi ini mendapatkan hasil bahwa perubahan neurodegeneratif yang terjadi tidak berhubungan dengan durasi penyakit, onset, ataupun dosis insulin yang diberikan.⁵⁸

Penelitian oleh Mohd-Ilham dkk (2021). membandingkan parameter RNFL pada anak dengan DM tipe 1 dengan anak tanpa diabetes, juga mendapatkan penurunan signifikan pada nilai *mean macular* dan *RNFL thickness*. Lebih lanjut dikemukakan bahwa diabetes pada anak-anak berpotensi pada kelainan kronis yang serius seperti nefropati, neuropati perifer, dermopati, dan juga retinopati, dan deteksi perubahan awal penyakit-penyakit ini dapat bermanfaat untuk pengembangan modalitas tatalaksana pada vaskulopati terkait diabetes pada anak-anak.⁴¹

Hasil studi oleh Mincewicz dkk (2021) mengukur perubahan pada *OCT Angiography* (OCTA) pada anak dengan DM tipe 1 ditemukan mulai terdapat penurunan densitas vaskular pada pasien dengan DM tipe 1 dengan menggunakan OCTA. Perubahan ini didapatkan semakin meningkat pada usia remaja. Lebih lanjut pada studi ini ditemukan hubungan antara perubahan pada retina dengan faktor risiko berupa onset usia DM tipe 1 dan lama durasi terkena DM. Studi ini menyatakan bahwa apabila tersedia OCTA maka dapat mendeteksi densitas vaskular pada pasien dengan DM tipe 1 dan dapat dilakukan studi lebih lanjut untuk penggunaan parameter ini sebagai deteksi dini retinopati DM pada anak di kemudian hari.⁶⁰

Pengamatan pada beberapa sampel sudah mulai menunjukkan adanya penipisan seperti pada sampel nomor 11 dan nomor 20. Pada sampel nomor 11 tampak durasi DM tipe 1 selama 7 tahun sebagai risiko penipisan RNFL. Sedangkan pada sampel nomor 20 onset DM tipe 1 masih <3 tahun, namun dengan status kontrol metabolik yang buruk dengan kadar HbA1C terakhir sebesar 12,3%, diduga karena kontrol metabolik yang buruk pada pasien yang mempengaruhi penipisan RNFL, sedangkan durasi yang masih <3 tahun ini diduga karena pada DM tipe 1 seringkali pasien baru terdiagnosis setelah terjadi komplikasi seperti ketoasidosis, dan sesungguhnya perjalanan penyakitnya telah dimulai jauh sebelum terdiagnosis.^{3, 40}

Nilai ketebalan RNFL memiliki variabilitas yang tinggi sehingga belum dapat dijadikan marker adanya stres oksidatif dan apoptosis pada hiperglikemia kronik akibat DM tipe 1. Berbeda dengan penipisan RGC yang sudah mulai tampak pada usia anak-anak, penipisan RNFL tidak tampak pada anak dengan DM tipe 1 pada usia muda dan baru ditemukan setelah usia pasien dewasa.^{27,60}

Pada penelitian ini juga ditemukan *mild NPDR* pada pemeriksaan funduskopi pada satu anak dengan usia 12 tahun. hal ini menarik dimana sedikit berbeda dari hasil

yang didapatkan pada penelitian *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) yang menemukan bahwa jarang terjadi retinopati diabetik pada individu yang berusia di bawah 13 tahun. Insidens retinopati meningkat seiring bertambahnya usia. Kejadian retinopati selama 4 tahun pada individu dengan diabetes usia muda meningkat seiring bertambahnya usia hingga usia 15-19 tahun. Pada penelitian ini satu-satunya anak yang ditemukan memiliki manifestasi mikrovaskuler retinopati DM tipe 1 adalah pada pasien dengan usia 12 tahun.¹⁷

6.4. Kelebihan dan keterbatasan penelitian

Studi ini memperlihatkan analisis pada perubahan nilai rerata ketebalan RGC dan average RNFL thickness sebagai parameter untuk menilai proses penipisan lapisan retina terkait perubahan awal pada perkembangan retinopati DM. terdapat perbedaan parameter variabel yang digunakan dari studi pendahulunya. Variasi ini memberikan hasil yang menarik bahwa modalitas OCT dengan berbagai parameter dapat dipelajari lebih lanjut dan digunakan untuk menjadi modalitas deteksi perubahan retina awal pre diabetes, dan sebagai dasar untuk pengembangan penggunaan OCT pada pasien anak.

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini, dimana penelitian dilakukan hanya pada saat sampel diambil tanpa dilakukan follow up untuk menilai progresivitas penipisannya. Kemudian pada penelitian ini tidak dapat diketahui secara tepat durasi menderita DM tipe 1 sehingga tidak bisa dilakukan analisis secara akurat berkaitan dengan durasi DM tipe 1. Data mengenai durasi DM tipe 1 diambil melalui anamnesis, namun hanya dapat mengetahui onset kapan pasien mulai mengetahui bahwa dirinya mengidap DM tipe 1, padahal pasien dengan DM tipe 1 cukup banyak yang baru diketahui saat telah mengalami komplikasi seperti ketoasidosis diabetik, dan diperkirakan telah lama mengidap DM tipe 1 tanpa diketahui sebelumnya. Status

metabolik dengan HbA1C juga tidak bisa menggambarkan status metabolik secara keseluruhan, dimana HbA1C hanya menggambarkan status metabolik selama 3 bulan terakhir sehingga tidak dapat dianalisis sebagai variabel yang dapat dibandingkan pada penelitian ini. Untuk memberikan gambaran status metabolik maka dapat digunakan rata-rata dari HbA1C setiap pemeriksaan berkala pada pasien.

Selanjutnya keterbatasan pada penelitian ini adalah saat ini belum terdapatnya data demografis OCT pada anak seperti layaknya orang dewasa yang memiliki data demografisnya. Sehingga nilai OCT tidak bisa dibandingkan dengan populasi normal secara kualitatif layaknya pada pasien dewasa, dan diperlukan kelompok kontrol yang menyesuaikan dengan sampel. Dengan berkembangnya studi OCT pada anak diharapkan penelitian selanjutnya sudah ditunjang dengan data kualitatif dari demografis OCT pada anak.

Secara garis besar, penelitian ini memperlihatkan adanya perubahan pada ketebalan RGC pada pasien anak dengan DM tipe I tanpa retinopati diabetik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini mendukung konsep bahwa pada retinopati DM terdapat komponen gangguan neurodegeneratif yang terjadi lebih awal yang tampak pada penipisan RGC pada subjek dengan DM tipe 1. Pemeriksaan ketebalan RGC dapat dikembangkan sebagai deteksi dini retinopati diabetik pada anak dengan DM tipe 1.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

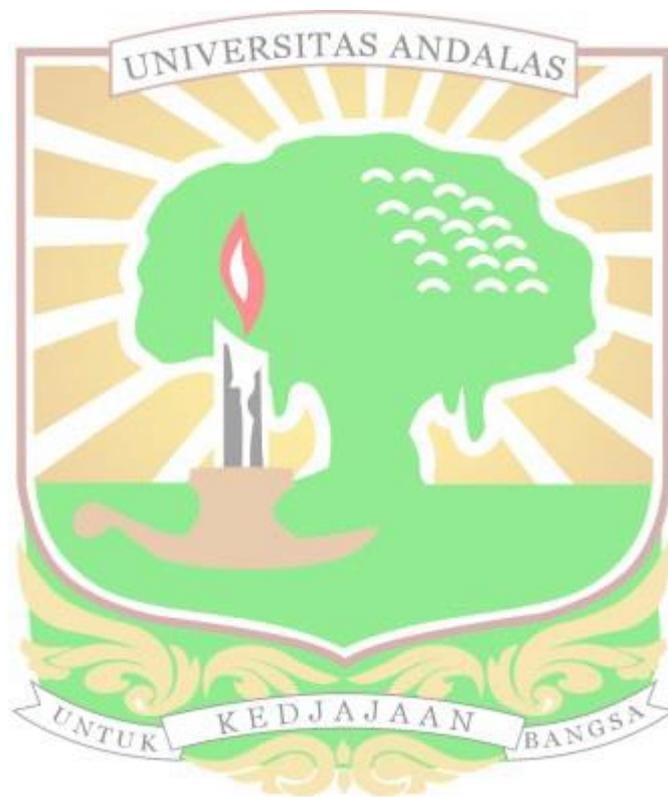
1. Nilai rerata ketebalan RGC didapatkan lebih tipis pada anak pada kelompok DM tipe 1 dibandingkan dengan anak pada kelompok kontrol, menandakan adanya gangguan berupa apoptosis sel retina yang terjadi sebelum tampak manifestasi mikrovaskular pada retina.
2. Nilai rerata ketebalan RNFL tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok anak dengan DM tipe 1 dibandingkan dengan anak pada kelompok kontrol, dimana perubahan RNFL belum terjadi pada usia anak.

7.2. Saran

1. Sebaiknya dilakukan penelitian prospektif lebih lanjut dengan follow up berkala, untuk mengungkap efek hubungan ketebalan RGC dan RNFL pada DM tipe 1, progresivitas penipisan RGC dan RNFL, dengan hiperglikemia kronik jangka panjang pada anak.
2. Penelitian berikutnya disarankan menggunakan pengukuran durasi DM tipe 1 yang lebih akurat ke waktu onset penyakit
3. Penelitian berikutnya juga disarankan menggunakan pengukuran status metabolik dengan menggunakan rata rata dari pemeriksaan HbA1C selama pasien mengalami DM tipe 1.
4. Peneliti menyarankan penelitian lebih lanjut untuk diadakannya database OCT pada anak dengan usia dibawah 18 tahun agar dapat dilakukan pemeriksaan

secara kuantitatif dan kualitatif ketebalan RGC dan RNFL pasien anak secara lebih akurat.

5. Pemeriksaan ketebalan RGC dapat dipertimbangkan dan dikembangkan sebagai deteksi dini kejadian retinopati DM tipe 1 sebelum ditemukannya manifestasi mikrovaskuler pada funduskopi.



DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Burden of Diabetes. In: Global Report on Diabetes. ISBN. 2016. p 20-33.
2. International Diabetes Federation. Atlas IDF, What is diabetes? In: International Diabetes Federation. Ninth Edition. 2019. Belgium: International Diabetes Federation. 2019. pp. 10-21.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care: USA. 2021.pS15-S33.
4. American Diabetes Association, & European Association for the Study of Diabetes. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. USA: ADA-EASD. 2021.
5. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. USA: Diabetes Care. 2021. p180-199.
6. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes melitus. USA: Nat Publ Gr. 2017
7. Mayer EJ, Dabelea D, Kahkoska AR, Jefferies C, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 : Definition , epidemiology , and classification of diabetes in children and adolescents. USA: ISPAD. 2018. p7–19.
8. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019.
9. Pulungan AB, Annisa D, Imada S, Kedokteran F, Indonesia U, Pulungan AB, et al. Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak : Situasi di Indonesia dan Tata Laksana. Jakarta: IDAI. 2019.
10. P2PTM Kemenkes RI. Anak Juga Bisa Diabetes [Internet]. KEMENTERIAN

- KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA. 2018. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/kegiatan-p2ptm/dki-jakarta/anak-juga-bisa-diabetes>.
11. Hamiel OP, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. England: J Ophthalmol. 2017.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Complications of Diabetes. 2021. Diakses dari <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/complications.html>.
 13. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Wong TY. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. USA: Diabetes care. 2012. p556-564.
 14. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. USA: Bulletin of the World Health Organization. 2004 p.844-851.
 15. Sasongko MB, Widyaputri F, Agni AN, Wardhana FS, Kotha S, Gupta P, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Blindness in Indonesian Adults with Type 2 Diabetes. USA: American Journal of Ophthalmology. 2017.
 16. Sultan MB, Starita C, Huang K. Epidemiology, risk factors and management of paediatric diabetic retinopathy. UK: BJO.BMJ. 2012.
 17. Schachat AP. The Epidemiology of Diabetic Retinopathy, in: Ryan's Retina: Sixth Edition. Elsevier: China. 2018 p.1018.
 18. Forlenza GP, Stewart MW. Diabetic Retinopathy in Children. Florida: PER. 2013.
 19. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK. Spectral domain optical coherence tomography in early diabetic macular edema. England: J Diabetes. 2014. p416-419.
 20. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol: England. 2014. p1309-1316.

21. Ezhilvendhan K, Shenoy A, Rajeshkannan R, Balachandrachari S, Sathiyamoorthy A. Evaluation of Macular Thickness, Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Patients among type 2 Diabetes Mellitus using Optical Coherence Tomography. India: J Pharm. 2021.
22. Mehboob MA, Amin ZA, Islam QU. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between normal population and patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography. USA: Pak J Med Sci. 2019.
23. Dorothy SK, Chiang P, Tan G, Cheung G, Cheng CY, Cheung CY. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. USA: Clinical & experimental ophthalmology. 2016.
24. Sadda SR, Liakopoulos S, Keane PA, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Retina. 2014;34(8):1627-1636.
25. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. Eye: London. 2018.
26. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. England: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010.
27. Karti O, Selver OB, Ađın, A, Akın F. Retinal ganglion cell loss in children with type 1 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Turkey: Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2017.
28. Hamada M, Ohkubo T, Kikuchi M, et al. severity of diabetic retinopathy and retinal nerve fiber layer thickness in patients with type 1 diabetes. J Diabetes Investig: USA. 2017.
29. Kemenkes RI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 1 di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2015.
30. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature: New York. 2001. p:813-820.

31. UKK Endokrinologi Anak dan Remaja, Ikatan Dokter Anak Indonesia, & World Diabetes Foundation. (2015). *Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
32. Cantor LB, Rapuano CJ. The eye. In: *Fundamentals and Principles of Ophthalmology: Basic and Clinical Science Course*. San Francisco; 2022-2023. p 47-104.
33. Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. In: *Pediatric retina*. USA: Elsevier. 2011. p 39-65.
34. Cantor LB, Rapuano CJ. *Retinal Vascular Disease: Diabetic Retinopathy*. In: *Retina and Vitreous: Basic and Clinical Science Course*. San Francisco; 2022-2023. p 91-120.
35. Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: *Retina*. Fifth Edition, Vol. 2. USA: Elsevier; 2012. p 940-68.
36. Schachat AP. Diabetic Retinopathy: Genetics and Etiologic Mechanism, in: *Ryan's Retina: Sixth Edition*. Elsevier: China. 2018 p.1038.
37. Kesavadev J, Jawad F, Deeb A, Coetzee A, Ansari MAJ, Shresthe D, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes. In: *The Diabetes Textbook*. Meksiko: Springer; 2019. p 101-17.
38. Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013;4(4):46-57.
39. Schachat AP. Mechanisms of Oxidative Stress in Retinal Injury, in: *Ryan's Retina: Sixth Edition*. Elsevier: China. 2018 p.582.
40. Tekin K, Inanc M, Kurnaz E, Bayramoglu E, Aydemir E. Quantitative Evaluation of Early Retinal Changes in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Without Retinopathy. *Clin Exp Optom*: Australia. 2018.

41. Mohd-Ilham I, Tai ELM, Suhaimi H, Shatriah I. Evaluation of Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus without Retinopathy. KJO: South Korea. 2021.
42. IDAI. Program Nasional Bagi Anak Indonesia 2015. Indonesia: IDAI. 2015.
43. Shin JW, Sung KR, Park SW. Patterns of Progressive Ganglion Cell Inner Plexiform Layer Thinning in Glaucoma Detected by OCT. USA: American Academy of Ophthalmology. 2018.
44. Cunha JP, Proenca R, Santos AD, Almeida R, Aguas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. USA: Springer. 2017.
45. Link YMH, Hawasi AA. Acute optic neuritis: retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning. USA: Springer. 2015.
46. Duker JS, Waheed NK, Goldman DR. Introduction to OCT. In: Handbook of retinal OCT. London: Elsevier; 2014. p 1-22.
47. Agarwal A, Kumar DA. Basics. In: Essentials of OCT in Ocular Disease. New York: Thieme Medical Publisher; 2015. p 2-37.
48. CIRRUS HD-OCT. System Overview. In: User Manual - Models 500, 5000. Carl Zeiss Meditec. 2017. p 33-44.
49. Arnjолts U, Nilsson M, Myrberg IH, Aden U, Hellgren K. Profile of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in healthy 6.5 year- old Swedish children. Stockholm: BMC. 2020.
50. Lee YP, Ju YS, Choi DG. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness by swept-source optical coherence tomography in healthy Korean children: Normative data and biometric correlations. Korea: Scientific Reports. 2018.
51. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR. Ability of Cirrus™ HD-OCT Optic Nerve Head Parameters to Discriminate Normal from Glaucomatous Eyes. California: J.ophtha. 2010.

52. United Nations. Convention on the Rights of the Child. USA: UN. 1989.
53. Kyvik KO, Castell C, Songini M, Green A. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. Denmark: Diabetologia. 2004.
54. Roche FE, McKenna AM, O'Regan M, Ryder KJ, Fitzgerald HM. The incidence of type 1 diabetes in children under 15 years of age is rising again. Ireland: European Journal of Pediatrics. 2023.
55. Amato R, Catalani E, Monte MD, Callameri M, Cervia D, Casini D. Morpho-Functional Analysis of the Early Changes Induced in Retinal Ganglion Cells by the Onset of Diabetic Retinopathy: The Effects of a Neuroprotective Strategy. Italy: Elsevier. 2022.
56. Prasad N, Ooms A, Thangmathesvaran L, Szirth B, Khouri AS. Ganglion Cell Complex Measurements with OCT over 3 Years in Type 1 Diabetes Mellitus. New jersey: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019.
57. Kern TS, Barber AJ. Retinal Ganglion Cells in Diabetes. USA: Jphysiol. 2008.
58. Fayoumi DE, Eldine NMB, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM. Retinal nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex thickness are Reduced in Children With Type 1 Diabetes With No Evidence of Vascular Retinopathy. Egypt: invest ophthtalmol vis. 2016.
59. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. BMC ophthamol : UK. 2016.
60. Mincewicz MW, Golebiewska J, Olechowski A, Szalecki M. Diabetic Retinopathy in Children with Type 1 Diabetes - Occurrence and Screening Using Optical Coherence Tomography. Poland: Life. 2021.